

ENZYMIMMUNOLOGISCHE
UNTERSUCHUNGEN
DER SCHILDDRÜSENFUNKTION
BEI KATZEN

Michael Lang



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554823_0043

Aus der Medizinischen Tierklinik
Lehrstuhl für Innere Krankheiten des Pferdes und der kleinen
Haustiere sowie für Gerichtliche Tiermedizin
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Wilfried Kraft

ENZYMIMMUNOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN
DER SCHILDDRÜSENFUNCTION BEI KATZEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Michael Lang
aus
Leipa

München 1986

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. W. Kraft

Korreferent: Priv.Do. Dr. Dr.habil. J. Wittmann

Tag der Promotion: 25. Juli 1986

INHALTSVERZEICHNIS

I.	Einleitung, Fragestellung	1
II.	Literatur	3
1.	Aspekte der Schilddrüsenphysiologie	3
2.	Schilddrüsenerkrankungen bei der Katze	6
3.	Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen	9
4.	Bestimmungsmethoden der Schilddrüsenfunktion	17
5.	Übertragbarkeit von Enzymimmunoassays (EIA) von Human- auf Tierserum	19
6.	Zuverlässigkeit von ELISA- Tests zur Bestim- mung von Thyroxin, Trijodthyronin und der Thyroxin-Bindungskapazität bei Mensch und Tier	20
7.	Referenzwerte bei der Katze	23
III.	Material und Methodik	24
1.	Tiermaterial	24
2.	Labordiagnostische Untersuchungen	27
3.	Probenmaterial	34
4.	Meßgeräte	34
5.	Statistische Auswertung	34
IV.	Ergebnisse	36
A	Zuverlässigkeit der Enzymun-Tests T4, T3 und TBK	36
1.	Prüfung auf Präzision	36
1.1	Präzision in Humanserum	36
1.2	Präzision in Katzenserum	37
2.	Richtigkeit des Enzymun-Tests T4	38
2.1	Biologische Richtigkeitsprüfung	38

2.2	Meßwerte des Enzymun-Tests in T4- freigemachten Human- und Katzenserum	39
2.3	Bestimmung von T4 in Verdünnungsreihen mit Human- und Katzenserum	42
2.4	Vergleich von Enzymun-Test und Radioimmunoassay (RIA)	46
2.5	Präzision des T4-Tests bei einfachem und doppeltem Probevolumen	48
B	Bestimmung der Schilddrüsenfunktion bei Katzen	49
1.	Schilddrüsenparameter T4, T3, TBK und FTI bei gesunden Katzen (Kontrollgruppe)	49
2.	Schilddrüsenparameter bei gesunden und kranken Katzen (Gesamtkollektiv)	49
3.	Laborwertkonstellation von T4, TBK und T3 im Gesamtkollektiv	54
3.1	T4 und TBK	54
3.2	T4 und T3	57
4.	Schilddrüsenparameter bei verschiedenen Erkrankungen	59
5.	Einfluß extrathyreoidaler Faktoren auf die Schilddrüsenparameter	67
5.1	Allgemeinbefinden	67
5.2	Krankheitsverlauf	68
5.3	Nahrungsaufnahme	69
6.	Katzen mit stark veränderten Schilddrüsenparametern	70
6.1	Erhöhte Schilddrüsenhormonwerte	70
6.2	Erniedrigte Schilddrüsenhormonwerte	73
V.	Diskussion	75
1.	Analytische Zuverlässigkeit	75
2.	Schilddrüsenparameter von gesunden Katzen, Referenzbereiche	78

III

3.	Schilddrüsenparameter bei kranken Katzen	80
4.	Abschließende Beurteilung der Befunde	85
VI.	Zusammenfassung - Summary	88
VII.	Literaturverzeichnis	92

Abkürzungen

ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Asparat-Aminotransferase
EIA	Enzymimmunoassay
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay (Heterogener Enzymimmunoassay)
EMIT	Enzyme-multiplied immunoassay technique (Homogener Enzymimmunoassay)
FTI	Freier T4-Bindungsindex
CPBA	Competitive protein-binding analysis
HOS	Human-Nullserum
KOS	Katzen-Nullserum
LDH	Lactat-Dehydrogenase
POD-T4	Peroxidase-markiertes T4
RIA	Radioimmunoassay
T3	Gesamt-Trijodthyronin
T4	Gesamt-Thyroxin
TBI	Thyroxin-Bindungs-Index
TBK	Thyroxin-Bindungs-Kapazität
TRH	Thyrotropin Releasing Hormon
TSH	Thyreocidea-stimulierendes Hormon

I. EINLEITUNG, FRAGESTELLUNG

Über das Krankheitsbild und die Häufigkeit von Störungen der Schilddrüsenfunktion bei Haustieren insbesondere von Hund und Katze existierten bis in die jüngste Vergangenheit unterschiedliche, teilweise widersprüchliche Auffassungen. Die Gründe hierfür lagen in erster Linie in dem erheblichen Aufwand und in der zweifelhaften Richtigkeit der labordiagnostischen Maßnahmen.

Erst mit der Weiterentwicklung dieser Untersuchungsmethoden kam es zu mehr Transparenz. Für die Katze liegen zu diesem Thema nur sehr spärliche Informationen vor.

Für die Bestimmung der Schilddrüsenhormone stehen zwischenzeitlich mit den Enzymimmunoassays neue Methoden zur Verfügung. Neben hoher Empfindlichkeit und Spezifität zeichnet sie besonders der Wegfall des Arbeitens mit radioaktivem Material aus, welches bei den radioimmunologischen Verfahren unabdingbar ist.

In der Veterinärmedizin haben enzymimmunologische Tests in der in-vitro-Diagnostik von Schilddrüsenhormonen bisher kaum Anwendung gefunden. In der Literatur finden sich Hinweise, daß die Übertragbarkeit dieser auf Humanmedizin ausgelegten Tests bei Tierseren nicht problemlos abläuft (AMER, 1980; MÜLLER-BECKMANN, 1981).

Die vorliegende Arbeit befaßt sich deshalb mit zwei Problemstellungen. Einmal soll die Zuverlässigkeit der Enzymimmunoassays zur Bestimmung von Schilddrüsenhormonen bei der Katze untersucht werden. Zum anderen soll der Schilddrüsenhormonstatus einer gesunden und kranken Katzenpopulation im Großraum München ermittelt und gleichzeitig damit methodenspezifische Referenzwerte festgelegt werden. Soweit es die teilweise retrospektive Natur der Arbeit erlaubt, soll ferner der Einfluß extrathyreoidaler Faktoren auf die Schilddrüsenhormonsekretion untersucht werden.

Besondere Aufmerksamkeit wird schließlich den Katzen gewidmet, deren Hormonwerte außerhalb der Referenzbereiche liegen.

II. SCHRIFTTUM

1. ASPEKTE DER SCHILDDRÜSENPHYSIOLOGIE

Da auf Katzen bezogene Informationen zu diesem Thema in der Literatur fehlen, wird weitgehend auf Literaturangaben über Mensch und Hund zurückgegriffen.

Die Schilddrüsenfunktion wird über einen Regelkreis mit mehreren Wirkmechanismen gesteuert. Auf zentraler Ebene gehört hierzu das Thyreotropin Releasing Hormon (TRH) aus dem Hypothalamus und das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) aus dem Hypophysenvorderlappen (HVL).

TRH fördert die Synthese und Sekretion von TSH, welches seinerseits die Synthese von Thyroxin (T₄) und Trijodthyronin (T₃) in der Schilddrüse und ihre Sekretion in die Blutbahn stimuliert.

Verändert sich der Blutspiegel der beiden Jodhormone in der Peripherie, führt dies über eine Rückkopplung zu einer Stimulierung oder Hemmung von TSH und als Folge davon zu einer Korrektur der Schilddrüsenfunktion.

T₄ wird ausschließlich von der Schilddrüse sezerniert, T₃ dagegen entsteht überwiegend in der Peripherie aus einer Monodejodierung von T₄. Auf dieselbe Weise kann der Organismus an Stelle von T₃

aber auch inaktives reverse-T3 (rT3) bilden. Über die Monodejodierung von T4 und den Rückkoppelungsmechanismus ist eine bedarfsgerechte Feinregulierung der T3-Bereitstellung sichergestellt, die vor allem bei verschiedenen Erkrankungen den Organismus vor dem katabolen Effekt von aktivem T3 schützt.

Im Blut sind beide Schilddrüsenhormone zu mehr als 99% an Serumproteine gebunden und somit stoffwechselinaktiv.

Beim Menschen ist das thyroxinbindende Globulin (TBG) das wichtigste Bindungsprotein. Thyroxinbindendes Albumin und Präalbumin haben nur Reservefunktion.

Bei Hund und Katze ist die Proteinbindung der Jodhormone erheblich schwächer. TBG z.B. ist bei der Katze in äußerst geringer Konzentration vorhanden (SCHERZINGER, 1972), nach Untersuchungen von BIGLER (1976) fehlt es sogar. T4 und T3 werden gemäß diesen Autoren in höherer Konzentration bzw. ausschließlich (BIGLER) an Albumin gebunden.

Infolge der schwachen Proteinbindung bei Katze und Hund ist die Konzentration von Gesamt-T3 und -T4 bei diesen Tierspezies weit geringer als beim Menschen, während sich die freien Hormonmengen in einem vergleichbaren Bereich von 0,6 bis 3,8 ng/dl (ECKERSALL, 1983) bewegen. Der freie T4-Anteil

liegt beim Hund mit 0,15% deshalb höher als beim Menschen mit 0,05% (BELSHAW, 1983).

Aufgrund der hohen Eiweißbindung der Jodhormone ist die Gesamtkonzentrationen von T4 und T3 nicht nur von der Funktion der Schilddrüse, sondern auch von Änderungen des Proteinbindungsvermögens abhängig.

2. SCHILDDRÜSENERKRANKUNGEN BEI DER KATZE

Erkrankungen der Schilddrüse bei Katzen sind gemäß den deutschsprachigen Standardwerken der Katzenkrankheiten (CHRISTOPH, 1977, und KRAFT u.M., 1978) sehr selten.

Strumen und Neoplasmen werden wegen ihrer geringen Größe in der Regel klinisch nicht diagnostiziert. CHRISTOPH (1977) z.B. erinnert sich an zwei Strumen innerhalb von 16 Jahren. Histologisch dagegen lassen sich strumöse Schilddrüsenveränderungen des öfteren nachweisen.

Die Häufigkeit von Adenomen im Sektionsmaterial wird von BOURGEOIS (1933) mit 2,2% und von MEIER (1958) mit 10% angegeben. Aus beiden Untersuchungen ist erkennbar, daß die Häufigkeit mit dem Alter zunimmt. Gemäß MARTIN u.M. (1983) sind Katzen mit Schilddrüsentumoren durchschnittlich 12 Jahre alt. Morphologisch unterscheidet die englischsprachige Literatur zwischen Adenomen und multinodulärer adenomatöser Hyperplasie (Goiter). Erstere sind gewöhnlich palpierbar, die Hyperplasie ist oft nur histologisch zu diagnostizieren. Karzinomatöse Veränderungen der Schilddrüse sind im Gegensatz zum Hund sehr selten.

Das Krankheitsbild der Hypothyreose ist bei der Katze offenbar extrem selten. Gut dokumentierte

Fälle bei erwachsenen Tieren gibt es nicht (BELSHAW, 1983; MARTIN u.M., 1983; MÜLLER u.M., 1983; NESBITT, 1983; SOUSA u.M., 1983). Es wird angenommen, daß die Symptome ähnlich unspezifisch wie beim Hund sind, z.B. Lethargie, Adipositas und Haarkleidveränderungen. Die sogenannte hormonelle Alopezie, bei der Katze eine relativ häufige Diagnose, wird gewöhnlich ebenfalls mit Hypothyreose in Zusammenhang gebracht. Neuere Resultate von Hormonbestimmungen und Biopsiebefunde schließen aber einen Zusammenhang aus (zit. bei MARTIN u.M., 1983).

Hormonwerte von unter $1,0 \mu\text{g/dl}$ für Thyroxin und weniger als 60 ng/dl für Trijodthyronin erhärten zusammen mit einem entsprechenden klinischen Befund den Verdacht auf Hypothyreose.

Gesicherte Fälle von Hyperthyreose waren bis in die jüngste Vergangenheit ebenfalls nicht bekannt (CHRISTOPH, 1977; BIGLER, 1976). Erst in der neueren englischsprachigen Literatur (HOLZWORTH u.M., 1980; HOENIG u.M., 1982; PETERSON u.M., 1983) wird die Hyperthyreose der Katze als ein wichtiges Krankheitsbild bezeichnet, das mehr und mehr diagnostiziert wird. Ungeklärt ist, ob diese Erkrankung heute tatsächlich häufiger vorkommt oder nur häufiger diagnostiziert wird.

Betroffen sind besonders Tiere ab dem mittleren Le-

bensalter, rassen- oder geschlechtsdominantes Auftreten ist nicht festzustellen. Die Ursache ist meist ein Adenom oder eine adenomatöse Hyperplasie in einem oder beiden Schilddrüsenlappen.

Die zitierten Autoren verstehen unter Hyperthyreose einen Zustand des Schilddrüsenhormon-Exzesses, der sich in einem oder mehreren Organen in vielfältiger Weise manifestieren kann.

Zu den häufigsten Symptomen in einem Kollektiv von 131 hyperthyreoten Katzen, das PETERSON u.M. (1983) in zwei Jahren zusammengestellt haben, gehören: Gewichtsverlust trotz normalen oder sogar erhöhten Appetits, Polydipsie und Polyurie, Übererregbarkeit, intermittierendes Erbrechen und Diarrhoe sowie Tachykardie. Weniger häufig waren Anorexie, vermehrter Haarwechsel, Kardiomegalie und Herzinsuffizienz. Der Schweregrad des Krankheitsbildes war von der Dauer der Erkrankung abhängig.

Die T3- und T4-Wert aller 131 Tiere lagen mehr oder weniger deutlich oberhalb des laborspezifischen Referenzbereiches von 0,8- 3,8 µg/dl T4 und von 15- 104 ng/dl T3. Ebenfalls mehrheitlich erhöht waren die Enzymaktivitäten der AP, ALT (GPT), AST (GOT) und LDH.

Als Therapie der Wahl bei Hyperthyreose der Katze wird allgemein die Thyreoidektomie empfohlen. Präoperativ sowie inoperable Tiere sollen mit Propylthiourazil, 3 x 50 mg täglich behandelt werden.

3. DIAGNOSTIK VON SCHILDDRÜSENERKRANKUNGEN

Beim Einsatz diagnostischer Maßnahmen für Schilddrüsenerkrankungen geht es in der Veterinärmedizin meistens um die Frage, ob eine Unterfunktion oder eine Überfunktion vorliegt.

Die Diagnose hat stets von Anamnese und klinischer Untersuchung auszugehen. Beim Menschen können auf diese Weise 40% aller Schilddrüsenerkrankungen ohne Laboruntersuchungen diagnostiziert werden (PFANNENSTIEL, 1974).

Beim Tier stellt sich die Situation erheblich anders dar. Die Symptomatik von Schilddrüsenfunktionsstörungen ist so wenig pathognomisch, daß eine richtige Diagnose ohne Labordiagnose nur in Ausnahmefällen gelingt (KRAFT, 1976). Die In-vitro-Bestimmung der Schilddrüsenhormone wird damit zum entscheidenden Bestandteil der Diagnostik.

Im folgenden sollen Indikation und Aussagewert dieser Tests in der Veterinärmedizin übersichtsartig dargestellt werden, wobei größtenteils auf die Untersuchungen von BELSHAW (1983) und KRAFT (1976) an Hunden Bezug genommen wird, da für die Katze hierzu nur vereinzelte Informationen vorliegen.

Bestimmung von Gesamtthyroxin (T₄)

Bestimmt wird das Gesamtthyroxin, d.h. der freie

und der an Transportproteine gebundene Hormonanteil. Der sogenannte Normalbereich bei Katze und Hund variiert gemäß Literatur (siehe Tab. 1) je nach Untersucher zwischen 0,6 und 5,0 $\mu\text{g/dl}$ und liegt damit deutlich unter den Richtwerten, die in der Humanmedizin gelten.

Der T4-Test mit den derzeit verfügbaren Immunoassays gilt allgemein als Basistest zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion und gleichermaßen aussagekräftig in der Absicherung von Hypo- und Hyperthyreose. Für das Hypothyreose-Screening ist der Test allerdings nach CHASTAIN (1982) keineswegs ideal. Seiner Erfahrung nach ist mit einem beträchtlichen Überlappen der Ergebnisse zwischen Euthyreose- und Hypothyreosebereich zu rechnen. Dies gilt für den Menschen und in noch größerem Maße für den Hund.

Für die mangelnde Trennschärfe lassen sich zahlreiche Ursachen anführen. Neben meßtechnischen Fehlerquellen beeinflusst eine Vielfalt extrathyreoidaler Faktoren den T4-Spiegel, zum Beispiel Erkrankungen, die mit einer verminderten TRH- und TSH-Freisetzung einhergehen, ferner gewisse Formen von Hepatopathie, katabole Stoffwechselsituationen, Nephro- und Enteropathien, die auf das T4-Bindungsvermögen der Plasmaproteine Einfluß nehmen können. Ein verändertes Bindungsvermögen ist auch nach Me-

dikation verschiedener Präparate zu beobachten. Östrogene z.B. erhöhen die Bindungskapazität und damit die T4-Gesamtkonzentration. Kortikosteroide, Androgene, Salizylate, Phenylbutazon u.a. können eine Verminderung des Bindungsvermögens und somit eine Abnahme von Gesamtthyroxin im Serum induzieren.

Dies alles führt häufig zu Fehldeutungen der Schilddrüsenfunktion, die erst durch zusätzliche Funktionstests wie z.B. den nachfolgend genannten T3-uptake-Test zu klären sind.

Bestimmung des Thyroxin- Bindungsindex (TBI)

Der TBI der Transportproteine für T4 und T3 im Serum wird zumeist mit dem T3-uptake-Test (T3-U-Test, T3-in-vitro-Test) oder mit dem Enzymun-Test* TBK bestimmt.

Gemessen wird stets die freie Bindungskapazität von thyroxinbindenden Globulins (TBG), an das T4 und T3 in Humanserum hauptsächlich gebunden sind.

Der TBI fällt bei Hyperthyreose und gleichfalls bei TBG-Mangel niedriger aus, d.h. es besteht eine geringe Aufnahmekapazität für T4. Bei Hypothyreose und bei TBG-Induktion dagegen ist der TBI erhöht, es sind also noch vermehrt freie Bindungsstellen

* Hersteller, Boehringer Mannheim

vorhanden.

Über die Brauchbarkeit des TBI in der Veterinärmedizin haben sich die Ansichten erheblich gewandelt.

Vor Jahren als Basistest zur Abklärung von Funktionsstörungen der Schilddrüse noch weitverbreitet, wird er heute in der Literatur kaum mehr erwähnt. KRAFT (1976) berichtet von breiten Überschneidungen der Ergebnisse im Hypo- und Hyperthyreosebereich bei Hunden. CHASTAIN (1982) bezeichnet den Test als "impractical und antiquated".

Aber auch als Zusatztest neben dem T4-Test zur Berechnung des freien T4-Index bei Tieren mit extra-thyreoidalen Erkrankungen oder besonderen physiologischen Zuständen zeigt er nur unauffällige Ergebnisse. Gerade aber bei solchen Patienten ist er neben dem T4-Test in der Humanmedizin indiziert.

Verantwortlich für die unbefriedigenden Ergebnisse bei der Katze ist die geringe TBG-Konzentration bei dieser Tierspezies (FARER u.M., 1962; SCHERZINGER u.M., 1976). Von BIGLER (1976) wird die Anwesenheit von TBG bei Katzen sogar verneint. Auf jeden Fall ist davon auszugehen, daß das Bindungsvermögen von TBG sehr begrenzt ist. Höhere T4-Konzentrationen

werden an Albumin gebunden und von den verfügbaren Tests nicht oder nur sekundär erfaßt.

Neuerdings kann die TBG-Konzentration in Humanserum direkt radio- und enzymimmunologisch bestimmt werden. Für die Schilddrüsendiagnostik beim Menschen ist vor allem der T4/TBG-Quotient interessant. Über die Vor- und Nachteile dieses Quotienten gegenüber dem FTI (siehe unten) sind die Ansichten geteilt (HORN u.M., 1979; BÖRNER u.M., 1980).

Index für das freie Thyroxin (FT4I)

Der FT4I ist eine Maßzahl zur Abschätzung des freien Thyroxin im Serum. Er errechnet sich durch Division von Gesamtthyroxin und einer Maßzahl für die freie T4-Bindungskapazität (TBI).

Der FT4I korreliert beim Menschen gut mit der Schilddrüsenfunktion und ist von Bindungsprotein-Veränderungen weitgehend unabhängig (KÖBBERLING, 1983).

Beim Hund besitzt der FT4I keine Gültigkeit (CHASTAIN, 1983; BELSHAW, 1983). Einen brauchbaren Parameter sieht dagegen KRAFT (1976) im FT4I, da in ihm die Tendenz von T4 und T3RU verstärkt zur Geltung kommt.

Bestimmung von Trijodthyronin (T3)

Analog zum T4-Test wird freies und gebundenes T3 bestimmt. Erhöht ist T3 bei Hyperthyreose, nach TSH-Stimulation und nach Behandlung mit T3 und/oder T4 (KRAFT, 1976).

In der Veterinärmedizin hat dieser Test lange Zeit wenig Beachtung gefunden. KRAFT (1976) bezeichnet ihn als aussagekräftigsten Test, wenn zwischen Eu- und Hyperthyreose beim Hund zu unterscheiden ist, wobei er allerdings für die T4 - Bestimmung den heute nicht mehr gebräuchlichen CPBA-Test verwendete.

BELSHAW (1983) sieht dagegen nur ganz wenige klinische Situationen, in denen der T3-Test einen diagnostischen Vorteil gegenüber dem T4 -Test bringt.

Die Problematik der Bindungsverhältnisse im Serum bestehe bei beiden Tests. Aufgrund der größtenteils peripheren Herkunft von T3 sei er extrathyreoidalen Faktoren wie z.B. Anorexie, Fieber, Medikation diverser Präparate weit stärker unterworfen als T4. Auch die Reaktion auf TSH sei weniger zuverlässig als die von T4. Allein zur Absicherung der Diagnose Hyperthyreose bei der Katze können T4- und T3- Bestimmung von erhöhtem diagnostischen Wert sein.

Die T3-Serumkonzentration gesunder Hunde und Katzen variiert abhängig von Bestimmungsmethoden

und Labor erheblich. Die wenigen im Schrifttum erwähnten Konzentrationen bei Katzen sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

TSH-Stimulationstest

Die intramuskuläre Applikation von 5 IE Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) bewirkt bei euthyreoten Katzen einen Anstieg des T3- und T4-Serumspiegels um mindestens 100%, zumindestens aber bis an die obere Grenze des Normalbereiches (MULLER, 1983). Bei Hypothyreose ist kein oder höchstens nur ein minimaler Anstieg zu verzeichnen. Aufgrund dieser relativ eindeutigen Aussage ist der Test bei Katze und Hund von größter Relevanz, wenn es darum geht, einen Verdacht auf Hypothyreose zu verifizieren.

Bei der Katze sollte nach Untersuchungen von HOENIG (1983) über die Dosis-Wirkungsrelation 1 IE/kg intravenös verabreicht werden. Etwa 6 bis 8 Stunden später ist dann mit der größten Stimulation der Jodhormone zu rechnen. Die Autorin sieht eine zusätzliche Indikation für den Test in der Beurteilung der Schilddrüsenfunktions-Reserve nach Teiltireoidektomie im Verlauf von Hyperthyreose.

TRH-Stimulationstest

Die intravenöse Gabe von Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) stimuliert beim euthyreoten Patienten innerhalb von 20 - 30 Minuten die Synthese von TSH.

Bei Hyperthyreose wird TSH supprimiert, d.h. der Test ist negativ. Bei primärer Hypothyreose steigt TSH sehr stark an, bei sekundärer Hypothyreose bleibt TSH unverändert oder ist vermindert (KÖBBERLING, 1983). In der Humanmedizin gilt der TRH-Test als wertvoller Zusatztest, der infolge des rein qualitativen Charakters der TSH-Antwort wenig Anlaß zu Fehlinterpretationen gibt (WENZEL, 1980).

Infolge der hohen Speziesspezifität von TSH ist der TRH-Test bei Hund und Katze mit den derzeit verfügbaren, auf Human-TSH ausgelegten Testkits nicht durchführbar (LARSSON u. LUMSDEN, 1981; KRAFT, 1976). Die thyreoidale Response, d.h. der T4- und T3-Wert nach TRH-Applikation ist schwach ausgeprägt und praktisch nicht verwertbar.

4. BESTIMMUNGSMETHODEN DER SCHILDDRÜSENFUNCTION

Die Überprüfung der Schilddrüsenfunktion erfolgte in der Vergangenheit nach dem Protein Bound Iodine (PBI)-Verfahren sowie nach dem Competitive Proteine Binding (CPB)-Test. Heute werden Schilddrüsenhormone ausschließlich mittels Immunoassays bestimmt.

Immunoassays

Immunoassays sind Nachweisverfahren, welche die hohe Spezifität einer Immunreaktion mit der Nachweisempfindlichkeit einer Radioisotopen- oder Enzymaktivität verbinden (OELLERICH u.M., 1978).

Zu unterscheiden ist zwischen Radioimmunoassays (RIA) und Enzymimmunoassays (EIA), je nachdem ob das zu bestimmende Antigen radioaktiv oder durch ein Enzym markiert wird.

Beide Verfahren beruhen auf dem Prinzip der kompetitiven Bindung, d.h. ein Antigen (z.B. T4) einer Serumprobe konkurriert mit dem im Testkit vorgegebenen markierten Antigen (T4) um eine limitierte Menge von T4-Antikörpern. Gemessen wird schließlich die gebundene oder die frei gebliebene Radioaktivität beim RIA bzw. die gebundene Enzymaktivität beim EIA.

Homogener Enzymimmunoassay (EMIT)

Das Wesentliche an der EMIT-Technik besteht darin, daß der Test ohne Trennschritt abläuft, wodurch die Mechanisierung des Verfahrens erleichtert wird. Während der Immunreaktion konkurrieren enzymmarkiertes Antigen des Testkits und unmarkiertes Antigen aus der Probe um die Bindung an einen Antikörper. Wird der Antikörper von enzymmarkiertem Antigen gebunden, verändert sich die Aktivität des Enzyms. Je mehr exogenes Antigen aus der Probe vorhanden ist, desto weniger enzymmarkiertes Antigen wird gebunden und desto weniger Enzym wird so aktiviert. Die gemessene Enzymaktivität ist daher der Antigenkonzentration in der Probe direkt proportional.

Heterogener Enzymimmunoassay (ELISA)

Bei diesem Verfahren konkurrieren ebenfalls enzymmarkiertes Antigen und Antigen aus einer Probe um eine limitierte Zahl von Antikörpern. Nach Einstellung des Gleichgewichtes der Antigen-Antikörper-Reaktion wird das nicht antikörpergebundene Antigen jedoch entfernt. Von dem verbliebenen gebundenen Antigen wird der enzymmarkierte Anteil in einer enzymatischen Messreaktion durch Substratumsatz gemessen. Dieser ist der Antigenkonzentration der

Probe umgekehrt proportional (siehe auch Seite 27).

5. DIE ÜBERTRAGBARKEIT VON ENZYMIMMUNOASSAYS
(EIA) VON HUMAN- AUF TIERSERUM

Die gegenwärtig verfügbaren EIA sind für Humanserum konzipiert und standardisiert. Ihre Anpassung an Tierseren verläuft gemäß verschiedenen Literaturangaben nicht immer problemlos.

AMER (1980) findet bei T4-Bestimmungen in Ratten- serum mittels EMIT-Technik eine erhebliche Streuung und eine schlechte Korrelation der Messwerte, die zumindest teilweise auf die mangelhafte Anpassung des Human-EIA zurückzuführen waren. Erst nach Herstellung von Standards auf der Basis von Rattenserum und einer Modifizierung des Testablaufes ließ sich eine relevante Verbesserung bei den Ergebnissen erreichen.

Nach Untersuchungen von MÜLLER-BECKMANN (1981) ist das ELISA-Verfahren zur Bestimmung von Digoxin in Katzenserum nicht anwendbar. Bereits in digoxin-freiem Serum zeigt der Test fiktive Werte an. Bei der Bestimmung von Digoxin in verschiedenen Serumkonzentrationen waren die Ergebnisse mit Human- und Hundeserum gut, mit Katzenserum dagegen ungenügend bezüglich Korrelation, Streuung und Extinktionsdif-

ferenz. Als störende Komponente vermutet der Autor eine niedermolekulare, lipidlösliche Substanz, die zu einer immunologischen Kreuzreaktion mit den Antikörpern (vom Schaf) des ELISA-Tests führt. Die Weiterführung des Versuchs mit dem EMIT-Verfahren erwies sich dagegen als weitgehend problemlos.

6. ZUVERLÄSSIGKEIT VON ELISA-TESTS ZUR BESTIMMUNG VON THYROXIN, TRIJODTHYRONIN UND DER THYROXIN-BINDUNGSKAPAZITÄT BEI MENSCH UND TIER

Untersuchungen über die Zuverlässigkeit von Enzymimmunotests in der Humanmedizin liegen seit 1979 vor.

DELLERICH u.M.. (1979) kamen bei der Präzisionsprüfung des Enzymun-Tests T4 auf Inter-Assay-Werte von 4 - 7% (VK). Im Messbereich von unter 2,5 µg/dl erhöhten sich diese Werte auf 11% bei Doppelbestimmungen.

Richtigkeitsuntersuchungen führten zu Wiederfindungsraten von 96 - 103%. Im Vergleich zu einem entsprechenden RIA-Test desselben Herstellers ergab sich bei den Mittelwerten kein signifikanter Unterschied.

Bei der Präzisionsprüfung eines analogen Tests zur Bestimmung der Thyroxin-Bindungskapazität fanden dieselben Autoren einen Variationskoeffizient von 4,9%.

Bei der gemeinsamen Erprobung des Enzymun-Tests T4 durch sieben Labors ergaben sich im Bereich von $\leq 2,5 \mu\text{g/dl}$ T4 in der Präzision Abweichungen bis zu 20% (BORNER, 1979). Die Wiederfindungsrate lag zwischen 93 und 120%. Zu Überschätzungen kam es im Messbereich von unter $3,0 \mu\text{g/dl}$, zu Unterschätzungen bei T4-Werten von über $10 \mu\text{g/dl}$.

Die Präzision des Enzymun-Tests T3 untersuchte ALLNER u.M. (1982). Nach seinen Erfahrungen ist die Präzision im Kontrollserum mit 6,5% als gut zu bezeichnen.

In der Veterinärmedizin finden sich über die Brauchbarkeit der Enzymun-Tests für Schilddrüsenhormon-Bestimmungen nur sehr wenige Informationen. LARSSON und LUMSDEN (1980) untersuchten die Eignung des ELISA-Tests zur Bestimmung von Plasmathyroxin bei Hunden. Die Präzision des Tests erwies sich ähnlich wie in Humanserum abhängig von der Thyroxinkonzentration. Im Bereich von unter $1,25 \mu\text{g/dl}$ errechnete sich ein Variationskoeffizient von 20 - 60%, im Bereich von $1,5 - 4,5 \mu\text{g/dl}$ war die Präzision dagegen mit 10% weitaus günstiger.

Im Vergleich mit einem RIA-Test war die Präzision des Enzymun-Tests mit 21% gegenüber 10% deutlich schlechter. Bei einer vergleichenden Prüfung auf Richtigkeit (Accuracy) fielen die Ergebnisse mit

dem ELISA-Test in einem Bereich bis etwa 3 µg/dl deutlich höher aus. Im höheren Messbereich lieferten RIA- und ELISA- Test gleichlautende Ergebnisse.

Aufgrund dieser Ergebnisse äusserten die Autoren die Ansicht, daß der ELISA-Test bei niedrigen Thyroxin-Konzentrationen nur begrenzt einsetzbar ist.

Vermutlich wegen dieser ungünstigen Ergebnisse teilte der Hersteller von Enzymun-Tests mit, daß die Tests vorzugsweise mit Serum und nicht mit Plasma durchzuführen seien (SPIESS, 1981).

Konzentrationsabhängige Resultate der Präzision zeigten sich auch bei Untersuchungen von KRAFT (1980) mit dem Enzymun-Test T4. Bei einer T4-Konzentration von 1,1 µg/dl im Serum von Hunden errechnete sich ein Variationskoeffizient (VK) von 20%, bei 3,1 µg/dl hingegen von 6%.

In einer vorläufigen Richtigkeitsprüfung erbrachten Aufstockversuche von Hundeserum mit Kit-Standard (12,5 µg/dl) nahezu vollständige Wiederfindungsraten.

7. T4-, T3-, T3-UPTAKE-REFERENZBEREICHE BEI
DER Katze (Tab. 1)

Autoren	n	T4 $\mu\text{g/dl}$	T3 ng/dl	T3-uptake	Methode
LING u.M. (1974)	40	1,0-2,5 ³⁾		47-65 ³⁾	CPBA
SCHERZINGER (1972)	5	3,4-5,0 ¹⁾			CPBA
BIGLER (1976)	110	0,8-3,7			CPBA
ANDERSON u.M. (1979)	92	1,4-6,5 ¹⁾		48-78 ¹⁾	RIA
HOLZWORTH (1980)	10	1,5-5,0 ²⁾	60-200 ²⁾		RIA
PETERSON u.M. (1982)	135	0,8-3,8 ²⁾	15-104 ²⁾		RIA
HOENIG u.M. (1983)	67	0,6-3,6 ¹⁾		13-76 ¹⁾	RIA
MULLER (1983)	-	1,0-4,0 ²⁾	40-110 ²⁾		RIA
BELSHAW (1983)	-	1,5-3,5 ¹⁾	50-150 ¹⁾		RIA
THODAY u.M. (1984)	318	1,1-2,4 ³⁾ 0,6-3,0 ²⁾	26-64 ³⁾ 9-83 ²⁾		RIA

1) Minimum-Maximumwert

2) 2,5.-97,5. Perzentilbereich

3) $\bar{x} \pm s$ - Bereich

III. MATERIAL UND METHODIK

1. TIERMATERIAL

Schilddrüsenhormon-Bestimmungen wurden an 246 Katzen im Zeitraum Anfang 1982 bis Mitte 1983 vorgenommen.

Alter, Geschlecht und Rasse dieser Tiere verteilten sich wie folgt:

Alter	Geschlecht	Rassen
≤ 1 J. 22%	w. 22%	Europ. Kurzh. 81%
2 - 4 J. 33%	m. 25%	Siam 8%
5 - 7 J. 22%	w. k. 21%	Perser 6%
8 - 10 J. 14%	m. k. 32%	Halbangora 3%
> 10 J. 9%		sonstige 2%

Die Katzen gehörten größtenteils zum ambulant oder stationär behandelten Klientel der 1. Medizinischen Tierklinik der Universität München. Einige wenige waren wegen Bagatelleingriffen in der Chirurgischen Tierklinik in Behandlung oder wurden von Privatpersonen für die Untersuchung zur Verfügung gestellt.

Die Auswahl der Tiere verfolgte das Ziel, in einem möglichst repräsentativen Patientenkollektiv der Med. Tierklinik der Universität München den Schilddrüsenhormon-Status zu bestimmen. Sämtliche Proben

wurden nach dem Zufallsprinzip ausgewählt. Tiere ohne klinische Symptome wurden in die Kontrollgruppe (Gruppe I) aufgenommen.

Die Tiere ließen sich durch Anamnese, klinische und labordiagnostische Differenzierung oder pathologischen Befund in verschiedene Diagnosegruppen unterteilen. Die wichtigsten sind nachfolgend aufgeführt:

Gruppe I n = 57 (Kontrollgruppe)

Tiere ohne besonderen Befund, die klinisch gesund waren und keinen relevanten Laborbefund aufwiesen; Tiere mit Banalerkrankungen.

Gruppe II n = 60

Tiere mit Infektionskrankheiten, insbesondere mit Leukose (n = 16), Panleukopenie (n = 12), Feliner infektiöser Peritonitis (n = 16), Katzenschnupfen (n = 5) und sonstigen hochfieberhaften Infektionskrankheiten (n = 11).

Gruppe III n = 43

Tiere mit Hauterkrankungen, wie Verdacht auf hormonelle Alopezie ohne nähere Spezifizierung (n = 6), Dermatomykosen (n = 12), miliarem Ekzem (n = 9), starkem Haarausfall (n = 9) und anderen Dermatitiden unklarer Genese (n = 7).

Gruppe IV n = 14

Tiere mit Hepatopathien, diagnostiziert mehrheitlich aufgrund erhöhter AST, ALT und GLDH- Werte.

Gruppe V n = 29

Tiere mit Gastroenteropathien; hierunter sind zu zählen Störungen des Magen-Darmtraktes ausschließlich der Infektionen von Gruppe II.

Gruppe VI n = 8

Tiere mit Nephropathien, d.h. manifesten Urämiesymptomen oder erhöhten Harnstoff- und Kreatininwerten (Azotämie).

Gruppe VII n = 35

Katzen mit Harnwegsinfektionen (7), Atemwegsinfektionen (8), sowie sonstigen Erkrankungen verschiedener Genese (20).

Keines der Tiere zeigte Symptome, die so charakteristisch waren, daß eine Funktionsstörung der Schilddrüse diagnostiziert wurde. In wenigen Fällen wurde sie differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen (Katzen der Gruppen III und V).

2. Labordiagnostische Untersuchungen

Bestimmung von Gesamt-Serumthyroxin (T₄) mit dem Enzymun-Test T₄ (Boehringer Mannheim)

Bei diesem Test nach dem ELISA- Prinzip konkurrieren Serum-T₄ und POD-markiertes T₄-Konjugat um eine vorgegebene Menge von T₄-Antikörpern, die an der Innenseite des Teströhrchens fixiert sind.

Ungebunden gebliebenes T₄-Konjugat und alle Serumbestandteile werden abgetrennt. Substrat/Chromogen (Natriumperborat/ABTS) wird dem gebundenen Thyroxin-Enzym-Konjugat zugesetzt und die entstandene Farbsintensität nach vorgegebener Zeit photometrisch gemessen. Die Auswertung erfolgt über eine Bezugskurve, die mit Standards erstellt wird.

Die Originalvorschrift für die Durchführung, nach der stets vorgegangen wurde, ist aus Tab. 2 ersichtlich.

Die Testpackung enthält:

Inkubationspuffer

Barbiturat	120	mmol/l
Phosphat-Puffer	18,2	mmol/l, pH 8,6
8-Anilino-1-naphtalin-sulfonsäure	1,27	mmol/l (0,04%)
Rinderserumalbumin (RSA)	0,20%	

Thyroxin-POD-Konjugat

POD-T ₄	ca. 12	U/l
Rinderserumalbumin (RSA)	0,20	%

Substrat-Puffer

Phosphat-Citrat-Puffer	100	mmol/l, pH 5,0
Natriumperborat	1,47	mmol/l

Substrat

ABTS	9,1	mmol/l
------	-----	--------

Standards

Thyroxin, T4-freiem Humanserum zugesetzt

Kontrollserum

Thyroxin in Humanserum

Tube-Box: Kunststoffröhrchen mit Thyroxin-Antikörpern (Kaninchen) beschichtet. Bindungskapazität: ca. 250 pg bzw. 322 fmol Thyroxin pro Röhrchen

Bestimmung der Thyroxin - Bindungskapazität (TBK)
mit dem Enzymun-Test TBK (Boehringer Mannheim)

Mittels dieses ELISA-Tests wird die freie Transportkapazität der thyroxinbindenden Proteine, hauptsächlich von thyroxinbindenden Globulin (TBG) bestimmt.

An TBG gebundenes T4 in der Probe, ein Überschuß von exogenem T4 sowie mit Peroxidase markiertes T4 werden in das Teströhrchen gebracht. Die noch freien Bindungskapazitäten im Serum werden von exogenen T4, nicht dagegen von Peroxidase-markiertem T4 besetzt. Das letztere konkurriert mit dem Rest des freien exogenen T4 um die Bindungsstellen der Thyroxin-Antikörper an der Röhrchenwand. Im Trennschritt werden alle gelösten Bestandteile entfernt, danach Chromogen und Wasserstoffperoxid zugesetzt und die entstandene Farbreaktion nach vorgegebener Zeit photometrisch gemessen. Die Intensität der Anfärbung entspricht der Enzymaktivität der noch verbliebenen Peroxidase.

Der genaue Testablauf ist in Tab. 2 dargestellt.

Die Testpackung enthält:

<u>Inkubationspuffer</u>		
Barbiturat-Puffer	120	mmol/l
Phosphat-Puffer	18,2	mmol/l, pH 8,6
8-Anilino-1-naphtalin-		
sulfonsäure	1,27	mmol/l (0,04%)
Rinderserumalbumin (RSA)	0,20	%

Thyroxin-POD-Konjugat

POD-T4	ca. 12	U/l bzw. 50 nmol/l
--------	--------	-----------------------

Rinderserumalbumin (RSA)

T4	360	nmol/l
----	-----	--------

Substrat-Puffer

Phosphat-Citrat-Puffer	100	mmol/l, pH 5,0
Natriumperborat	1,47	mmol/l

Substrat

ABTS	9,1	mmol/l
------	-----	--------

Standards

Thyroxin in Humanserum

Kontrollserum

Thyroxin in Humanserum

Tube-Box: Kunststoffröhrchen mit Thyroxin-Antikörpern (Kaninchen) beschichtet. Bindungskapazität: ca. 250 pg bzw. 322 fmol Thyroxin pro Röhrchen

Bestimmung von Trijodthyronin (T3) mit dem Enzymun-Test T3 (Boehringer Mannheim)

Bei diesem Test konkurrieren Serum-T3 und Peroxydase-markiertes T3 um eine vorgegebene Menge von T3-Antikörpern, die an der Innenseite der Teströhrchen fixiert sind. Nach der Inkubationszeit werden unfixiertes T3-POD-Konjugat und sämtliche Serumbestandteile entfernt. Nach Zusatz von Substrat und Chromogen entsteht ein Farbstoff, dessen Konzentration der gebundenen Enzymaktivität entspricht. Je weniger T3 in der Probe ist, desto mehr POD-T3 wird also an die Antikörper gebundenen, und um so stärker fällt die Farbreaktion aus. Die photometrisch ermittelten Werte werden über eine Bezugskurve, die mit Standards erstellt wurde, ausgewertet.

Genaue Anleitung zur Durchführung siehe Tab. 2.

Die Testpackung enthält:

<u>Inkubationspuffer</u>		
Barbiturat	120	mmol/l
Phosphat-Puffer	18,2	mmol/l, pH 8,6
8-Anilino-1-naphtalin-sulfonsäure	1,27	mmol/l (0,04%)
Rinderserumalbumin (RSA)	0,20	%
<u>T3- POD-Konjugat</u>		
POD-T3	ca. 12	U/l
Rinderserumalbumin (RSA)		
<u>Substrat-Puffer</u>		
Phosphat-Citrat-Puffer	100	mmol/l, pH 5,0
Natriumperborat	1,47	mmol/l

Substrat

ABTS

9,1 mmol/l

Standards

T3, T3-freiem Humanserum zugesetzt

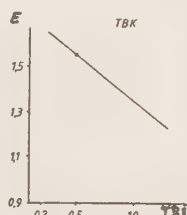
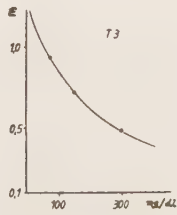
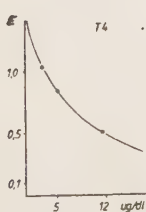
Kontrollserum

T3 in Humanserum

Tube-Box: Kunststoffröhrchen mit T3-Antikörpern (Schaf) beschichtet. Bindungskapazität: ca. 250 pg bzw. 384 fmol Trijodthyronin pro Röhrchen

Tab. 2: Ablauf der Enzymun-Tests T4, T3, TBK

Arbeitsschritte	Enzymun-Tests		
	T4,	T3,	TBK
1. Vorbereiten	Herstellung von Inkubation- und Substrat-Pufferlösungen aus den verschiedenen Testreagenzien		
2. Pipettieren	Serum und Standards in die Teströhrchen Serum: 40 μ l 100 μ l 10 μ l Standard: 20 μ l 100 μ l 10 μ l Inkubationspuffer (1 ml) in die Teströhrchen		
3. Inkubieren	90 - 120 Minuten bei 20 - 25°C		
4. Trennen, Auswaschen	Teströhrchen aussaugen, mit kaltem Leitungswasser spülen und trockensaugen		
5. Pipettieren	Substrat-Pufferlösung (1 ml) in konstanten Zeitintervallen in die Teströhrchen		
6. Inkubieren	60 - 75 Minuten bei 20 - 25°C		
7. Mischen, Messen	kurz vor der Messung, im selben Zeittakt wie im letzten Pipettierschritt, photometrisch (Hg 405)		
8. Auswerten	Extinktionen (E) ablesen, Standard-Bezugskurve in das Formblatt einzeichnen (E-Werte = y-Achse, Standard-Konzentrationen = x-Achse). Aus den E- Werten der Serumproben über die Bezugskurve die Konzentration ablesen. Beim T4- Test das Ergebnis halbieren		



3. Probenmaterial

Blutproben wurden aus der V. cephalica antebrachii entnommen oder im Kliniklabor vom täglich anfallenden Probematerial abgesondert, zentrifugiert und das Serum in Eppendorf Reagenzgefäßen bei -20°C aufbewahrt.

Abhängig von der Anzahl der anfallenden Proben wurden T4-, T3- und TBK-Bestimmungen im Abstand von 2-4 Wochen durchgeführt.

4. Messgeräte

Sämtliche Pipettierungen erfolgten mit den Systemen Clinipette und Seripettor (Hersteller Boehringer Mannheim). Gemessen wurde am Endwertmeßplatz 5095, bestehend aus Probentisch 5127, Digitalphotometer PCP 6121, Durchflußküvette 4052, Schlauchpumpe 5260 und Thermodrucker 6526 (Hersteller Eppendorf).

5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung aller Daten erfolgte im Leibnitz-Rechenzentrum der Universität München.

Folgende Werte wurden ermittelt

- Mittelwert, Standardabweichung und Variationskoeffizient (VK) von T4, T3, TBK und FTI.

- Häufigkeitsverteilung der Messwerte durch Angabe der Perzentile
- Korrelationskoeffizienten zwischen T4-, T3-, TBK-Werten und verschiedenen klinischen Symptomen und Laborparametern
- die linearen Regressionsparameter bei signifikanten Korrelationen
- die Signifikanz von Unterschieden zweier Gruppen mittels t-Test (Student)
- die Signifikanz von Unterschieden mehrerer Gruppen mittels Varianzanalyse.

Als Irrtumswahrscheinlichkeit wurde $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Referenzbereiche wurden, sofern nichts anderes vermerkt, durch die 2,5. und 97,5. Perzentil-Werte bestimmt.

IV. ERGEBNISSEA. ZUVERLÄSSIGKEIT DER ENZYMUN-TESTS T₄, T₃, TBK

1. PRÜFUNG DER PRÄZISION

Die Präzision einer Messmethode manifestiert sich in der Wiederholungsgenauigkeit der Ergebnisse. Sie gilt als wichtiges Kriterium für die Zuverlässigkeit eines Tests. Ihr Kontrollparameter ist der Variationskoeffizient (VK).

1.1 Präzision in Humanserum

Tab. 3: Präzisions- und Richtigkeitsprüfung mit testeigenem Kontrollserum

Parameter	Ansatz	Anzahl Messungen	Sollwert $\bar{x}$	Istwert $\bar{x}$	$\Delta \bar{x}$ %	VK %
T ₄ µg/dl	1	5	7,60	7,48	-1,2	3
	2	5	7,80	7,66	-1,2	7
	3	11	7,10	7,19	+1,0	2
T ₃ ng/dl	1	5	103	105	+1,9	5
	2	4	110	109	-1,0	9
TBK	1	6	1,02	1,12	+9,8	2
	2	10	1,01	1,06	+4,9	5

Die Interassay-Präzisionsberechnung ergibt für die drei Enzymun-Tests Variationskoeffizienten (VK) von 2 - 9%.

Die Richtigkeit der Enzymun-Tests errechnet sich aus dem Vergleich von Soll- und Istwert der Kontrollseren. Nach Tab. 3 bestehen beim T4- und T3-Test Abweichungen vom Sollwert von maximal $\pm 2\%$. Die Ergebnisse des TBK-Tests liegen dagegen durchweg um 5 - 10% über dem Sollwert.

1.2 Präzision in Katzenserum

Tab. 4: Präzision der Enzymun-Tests T_4 , T_3 und TBK in Katzen- Poolserum

Ansatz	T_4 $\mu\text{g/dl}$				T_3 ng/dl				TBK			
	n	$\bar{x}$	$\pm s$	VK %	n	$\bar{x}$	$\pm s$	VK %	n	$\bar{x}$	$\pm s$	VK %
1	4	2,6	0,2	8	3	232	42	18	3	0,5	0,1	6
2	6	1,7	0,2	12	2	115	7	-	2	0,6	0,0	-
3	5	1,9	0,3	18	2	230	56	-	4	0,6	0,1	9
4	4	1,7	0,3	20	4	120	30	24	4	0,6	0,1	9
5	4	2,0	0,1	5	5	370	84	23	4	0,9	0,1	16

Die sämtlich aus Zweifachanalysen resultierenden Variationskoeffizienten (VK) liegen für den T4-Test im Bereich von 5 - 20%, für den T3-Test im Bereich von 18 - 24% und für TBK zwischen 6 und 16%.

2. RICHTIGKEITSPRÜFUNG DES ENZYMUN-TESTS T4

Die Richtigkeit der ELISA-Tests beim Menschen ergibt sich aus den Ergebnissen von Tab. 3.

Die Sollwert-Abweichungen betragen beim T4- und T3-Test $\pm 1 - 2\%$, beim TBK-Test $\pm 5 - 10\%$.

Da bisher keine Richtigkeitsprüfungen von diesen Enzymun-Tests im Katzenserum vorliegen, wurden folgende Untersuchungen eingeleitet:

2.1. BIOLOGISCHE RICHTIGKEITSPRÜFUNG (LEIRER, 1982)

Hierbei wird untersucht, ob der durch TSH-Gabe bei euthyreoten Tieren induzierte Anstieg von T4 und T3 sowie der damit verbundene Abfall von TBI durch die entsprechenden Enzymun-Tests nachgewiesen wird.

Drei gesunde Katzen erhielten für diesen Versuch 5 IE bovines TSH intramuskulär verabreicht. Zuvor wurde ihnen 2 ml Blut zur Bestimmung der Kontrollwerte entnommen. Die Reaktion wurde aus Proben 8 Stunden nach TSH-Gabe bestimmt.

Tab. 5: Reaktion der Enzymun-Tests T_4 , T_3
und TBI auf TSH-Stimulation

	T_4 $\mu\text{g/dl}$	T_3 ng/dl	TBI
Katze 1 O-Wert:	2,5	30	0,8
8h nach TSH:	5,8	100	0,8
Katze 2 O-Wert:	2,7	25	1,2
8h nach TSH:	11,0	370	0,3
Katze 3 O-Wert:	2,0	-	0,8
8h nach TSH:	6,0	-	0,4

Nach den Ergebnissen von Tab. 5 registrieren die Enzymun-Tests den erwarteten, markanten Anstieg von T_4 und T_3 sowie den damit verbundenen leichten Rückgang von TBI.

Diese Ergebnisse sind somit ein Hinweis für die prinzipielle Anwendbarkeit der Tests in Katzen-serum.

2.2. MEßWERTE DES ENZYMUN-TESTS T_4 in T_4 -FREI- GEMACHTEN HUMAN- UND KATZENSERUM

Bei T_4 -Messungen bei der Katze mit dem auf Human-serum ausgelegten Enzymun-Test ist zunächst nicht gesichert, ob die testeigenen Standards und insbesondere der Nullstandard ihre Gültigkeit behalten.

Es wurde deshalb aus verschiedenen Poolseren von Katzen - und als Kontrolle auch aus Poolseren vom Menschen - T4 extrahiert, und die Effizienz der Extraktion mit dem Nullstandard des Testkits verglichen.

Bei identischen Werten ist davon auszugehen, daß der Enzymun-Test in Katzenserum grundsätzlich anwendbar ist.

T4 wurde, wie von ITHAKISSIOS (1978) beschrieben, wie folgt extrahiert:

Poolserum wird mit Carbo activatus (Merck) versetzt, bei 4 Grad C über 12 Stunden geschüttelt und anschließend hochtourig bei 2500 g eine Stunde zentrifugiert.

Abweichend von der Anleitung wurde der Anteil der Aktivkohle am Serum nach dem ersten Ansatz von 15 auf 30% erhöht, was zu einer besseren Extraktionsrate führte.

Tab. 6: Meßwerte des Enzymun-Tests T4 in
Human- und Katzen-Nullserum im
Vergleich zum Kit- Nullstandard

Ansatz	absolute und relative Extinktionen					
	Kit-0-Standard		Katzen-0-Serum		Human-0-Serum	
(1)	1541	100	1179	76	1092	71
2	1190	100	1070	90	1033	87
3	1220	100	1002	82	1212	100
4	1390	100	1361	98	1239	89
5	1640	100	1608	98	1690	105
6	964	100	875	91	977	101
	1013	100	1095	108	1093	108
$n = 5$ $\bar{x}$	1286	100	1205	94	1242	97

Ein Vergleich der Extinktionswerte zeigt, daß in den gültigen fünf Ansätzen T4 aus Human- und Katzenserum weitgehend extrahiert wurde. Bezogen auf den Kit-Nullstandard war die Extraktionsrate in Humanserum mit durchschnittlich 97% etwas besser als in Katzenserum mit 94%. Die verbliebenen T4-Quantitäten entsprechen einer Restkonzentration von $\leq 1,3 \mu\text{g/dl}$.

Der Unterschied zwischen Human- und Katzenserum ist bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ nicht signifikant (t-Test). Dies bedeutet, daß der testeigene Nullstandard bei T4-Bestimmungen in Katzenserum ebenso wie in Humanserum Gültigkeit besitzt.

2.3. BESTIMMUNG VON T4 IN VERDÜNNUNGSREIHEN MIT HUMAN- UND KATZENSERUM

In Weiterführung des vorigen Versuches wurde eine Stammlösung von T4 in Nullserum vom Menschen bzw. von der Katze verdünnt und die T4-Konzentration in verschiedenen Verdünnungsstufen gemessen.

Im einzelnen wurde hierzu zunächst Thyroxin-Na Reinsubstanz (HENNING) in 0,1-n-NaOH gelöst und durch vorsichtiges Zugabe von 0,1-n-HCl auf eine Konzentration von 50 $\mu\text{g}/\text{dl}$ eingestellt. Diese Stammlösung wurde mit Katzen- (K05) und Human-Nullserum (H05) weiterverdünnt bis schließlich mit 0, 2,5 und 5,0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ entsprechende T4-Konzentrationen wie bei den Kit-Standards vorlagen.

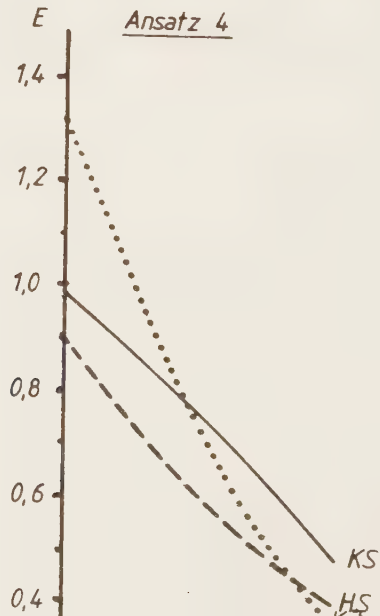
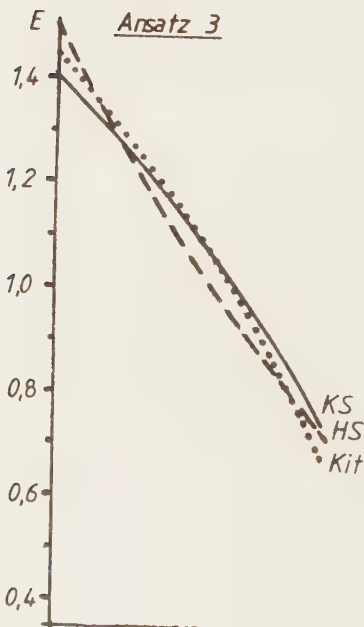
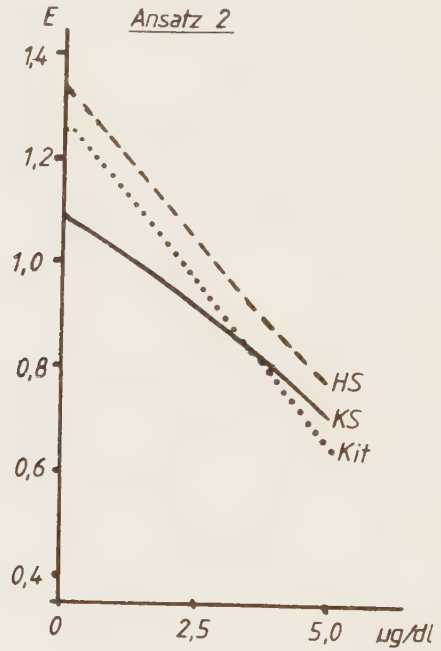
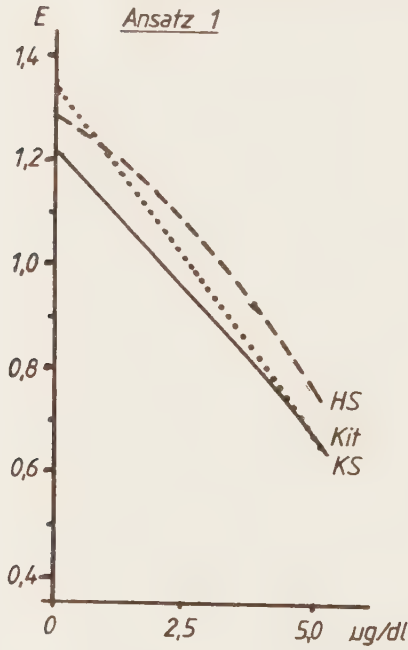
Die Ergebnisse von vier Ansätzen sind nachfolgend dargestellt.

Tab. 7: Meßwerte des Enzymun-Tests T4 von T4- Verdünnungsreihen in Human- und Katzenserum im Vergleich mit den Kitstandards

Ansatz	absolute und relative Extinktionen							
	$\mu\text{g/dl}$	Kit		Humanserum		Katzenserum		
1	0	1,33	100	1,28	96	1,20	90	
	2,5	0,99	100	1,08	109	0,94	95	
	5,0	0,66	100	0,75	114	0,65	98	
2	0	1,26	100	1,33	105	1,07	85	
	2,5	0,95	100	1,02	107	0,92	97	
	5,0	0,64	100	0,77	120	0,70	109	
3	0	1,64	100	1,70	104	1,60	98	
	2,5	1,36	100	1,26	93	1,36	100	
	5,0	0,89	100	0,96	108	0,96	108	
4	0	1,54	100	1,10	71	1,18	77	
	2,5	0,94	100	0,80	85	0,97	103	
	5,0	0,58	100	0,62	101	0,70	121	

Extinktionen (Tab. 7) und zugehörige Kurven (Abb. 1) zeigen, daß zwischen den T4-Werten in Human- und Katzenserum und Kit-Standards mehrheitlich eine zufriedenstellende Korrelation besteht. Dies bedeutet, daß der Enzymun-Test bei der Katze im Prinzip anwendbar ist, Richtigkeitsabweichungen allerdings auftreten können.

Abb. 1: Messwerte des Enzymun-Tests T4 von T4-Verdünnungsreihen in Human (HS)- und Katzenserum (KS) im Vergleich zu den Kit-Standards (Kit)



Die erheblichen Abweichungen von den Kit-Standards in Ansatz 4 resultieren aus einer unzureichenden T4-Extraktion, ersichtlich aus Tab. 6, Ansatz 1.

Die relativen Extinktionen, das heißt die Wiederfindungsraten für T4 bewegen sich in Katzenserum (KS) mehrheitlich zwischen 90 und 109 %, in Humanserum (HS) zwischen 93 und 114 %. Tendenziell liegt die Wiederfindungsrate im Messbereich von $\leq 2,5 \mu\text{g/dl}$ bei Katzen stets unter 100% und im höheren Bereich darüber. Dies besagt, daß der Test im niederen Bereich fälschlich zu hohe und im oberen Messbereich zu niedrige Konzentrationen mißt.

2.4. VERGLEICH VON ENZYMUN-TEST UND RADIO- IMMUNOASSAY (RIA)

Obwohl RIA-Tests keine Referenzmethode für die Bestimmung von Schilddrüsenhormonen sind, wird ein Methodenvergleich im Rahmen von Richtigkeitsuntersuchungen in der Humanmedizin häufig vorgenommen. Für die vorliegende Arbeit war ein solcher Vergleich nur von zweitrangigem Interesse.

Die nachfolgenden Ergebnisse stammen von einem RIA-Kit der Medizinischen Fakultät der Universität München (Eigenmodifikation), über dessen Zuverlässigkeit in Katzenserum nichts bekannt ist.

Tab. 8: Methodenvergleich Enzymuntest und RIA

Katzen- Poolserum	T4 $\mu\text{g/dl}$		T3 ng/dl	
	Enzymun-Test	RIA	Enzymun-Test	RIA
1	2,0	2,2	370	-
2	1,7	0,9	115	35
3	1,9	2,1	230	60
4	1,7	1,9	120	-

Die wenigen Ergebnisse zeigen bei T4 mit einer Ausnahme eine akzeptable Übereinstimmung. Bei den T3-Werten besteht keine Übereinstimmung. Die humanmedizinische Literatur berichtet bei Vergleichen von Enzymun-Test und RIA von insgesamt übereinstimmen-

den Ergebnissen. Mit beträchtlichen Unterschieden einzelner Wertpaare ist jedoch in 2 - 5% der Fälle zu rechnen (DELLERICH u.M., 1979).

2.5. Präzision des T4-Tests bei einfachem (20 µl) und doppeltem (40 µl) Probevolumen

Durch Einbringen erhöhter Probemengen in RIA- und ELISA-Tests läßt sich eine Reduzierung des Präzisionsfehlers erreichen (ANDERSON, 1980; KRAFT, 1980; NESBITT, 1980).

Um dies auch bei der Katze nachzuweisen, wurde die Intra-Assay-Präzision des T4-Tests vergleichend mit 20 und 40 µl untersucht.

Anhand von Dreifachbestimmungen errechnen sich erheblich niedrigere Variationskoeffizienten (VK). Das heißt, mit erhöhtem Probevolumen nimmt die Präzision des Tests deutlich zu. Damit verbunden ist allerdings eine Abnahme der T4-Konzentration um durchschnittlich 18%.

Volumen der Serumproben				
	20 µl		40 µl	
Nr.	Präzision (VK)	µg/dl	Präzision (VK)	µg/dl
1	6,1%	4,8	1,8%	4,4
2	9,8%	3,2	4,3%	2,6
3	3,6%	1,8	2,0%	1,6
4	-	2,0	-	1,6
5	-	2,5	-	2,1
$\bar{x}$	6,4%	2,9	2,7%	2,4

B BESTIMMUNG DER SCHILDDRÜSENFUNCTION BEI KATZEN

1. SCHILDDRÜSENPARAMETER T4, T3, TBK UND FTI BEI GESUNDEN KATZEN (KONTROLLGRUPPE).

Bei diesen Tieren, die unterschiedlichen Alters, Rasse und Geschlechts waren, sowie durch Anamnese, klinischen Befund und labordiagnostischer Untersuchung als gesund zu bezeichnen waren, wurden folgende Testwerte gefunden:

Parameter	N	Perzentilbereich				
		Min.	2,5%	Median	97,5%	Max.
T4	57	0,9	0,9	1,8	3,6	3,7 µg/dl
T3	40	20	25	80	240	350 ng/dl
TBK	53	0,2	0,2	0,6	0,9	1,2 TBI
FTI	53	1,1	1,1	3,7	12	13

2. SCHILDDRÜSENPARAMETER T4, T3, TBK und FTI

IM GESAMTKOLLEKTIV

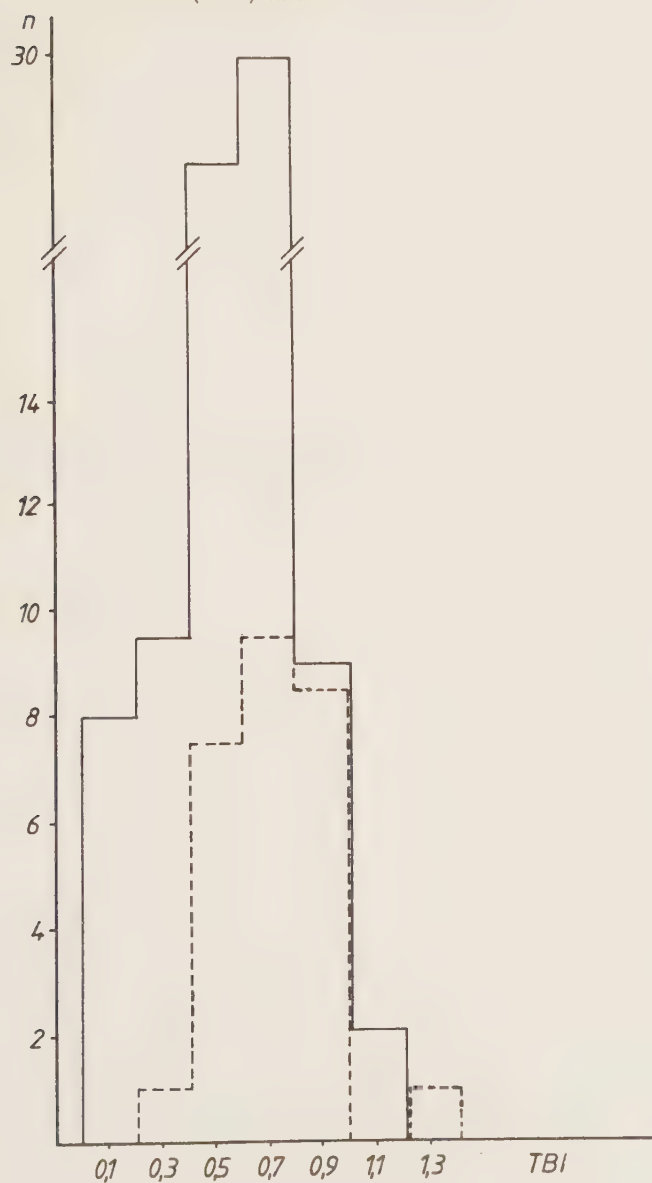
Abb. 2, 3, 4, 5 gibt einen Überblick über die ermittelten Einzelwerte von gesunden und (extra-thyreoidal) kranken Katzen.

Die Verteilung der Werte in beiden Gruppen läßt erkennen, daß sich unter den kranken Katzen zahlreiche mit erhöhten T4, T3 und FTI befinden. Tiere mit „subnormalen“ Werten sind dagegen die Ausnahme.

Abb. 2: T4-Verteilungskurve von 246 gesunden (-----) und kranken (—) Katzen



Tab. 3: TBI- Verteilungskurve von 226 gesunden (----) und kranken (—) Katzen



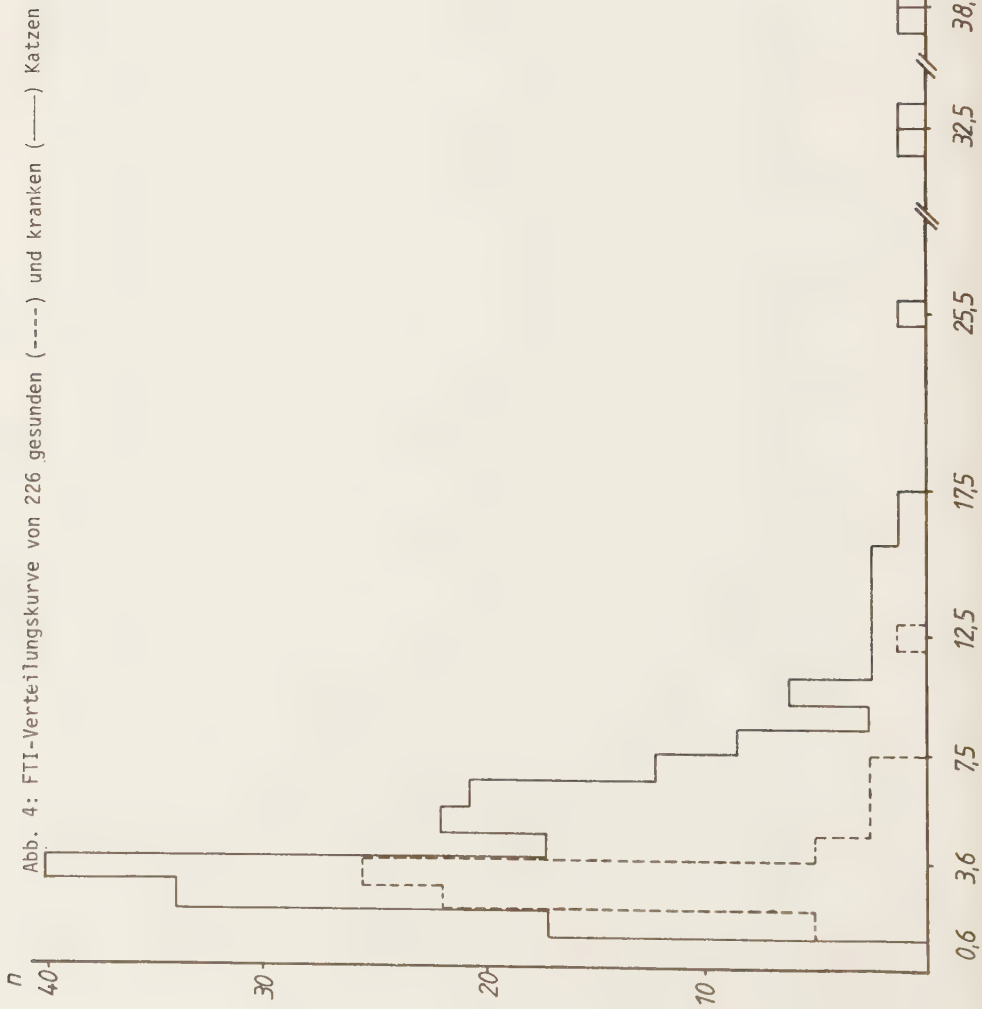
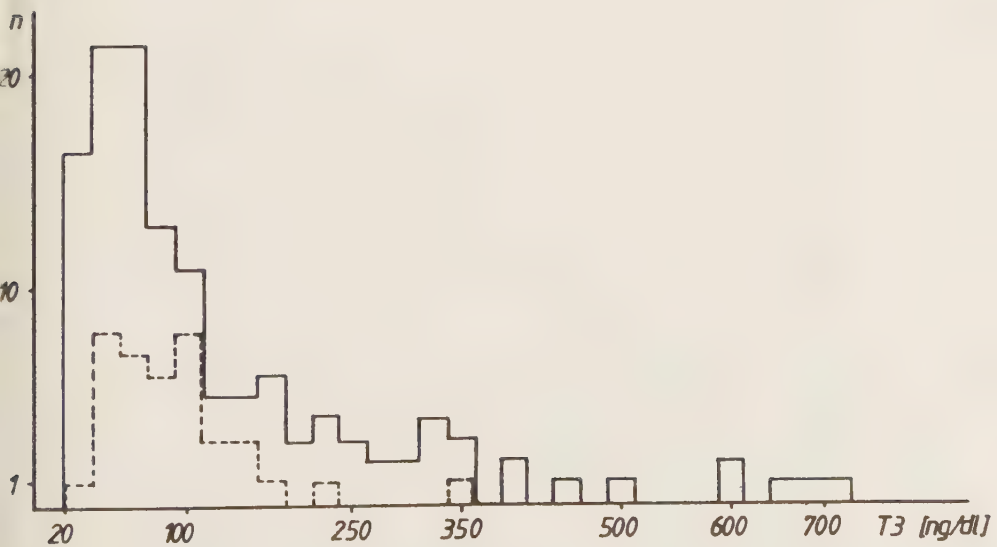


Abb. 5: T3-Verteilungskurve von 165 gesunden (----) und kranken (—) Katzen



3. KONSTELLATION VON THYROXIN (T4), T4-BINDUNGS- KAPAZITÄT (TBK) UND TRIJODTHYRONIN (T3)

Aussagen über mögliche Zusammenhänge dieser Werte bei gesunden und kranken Katzen lassen sich aus der zweidimensionalen Darstellung der Testergebnisse sowie aus entsprechenden Korrelationsberechnungen ableiten.

3.1. T4- und TBK-Werte

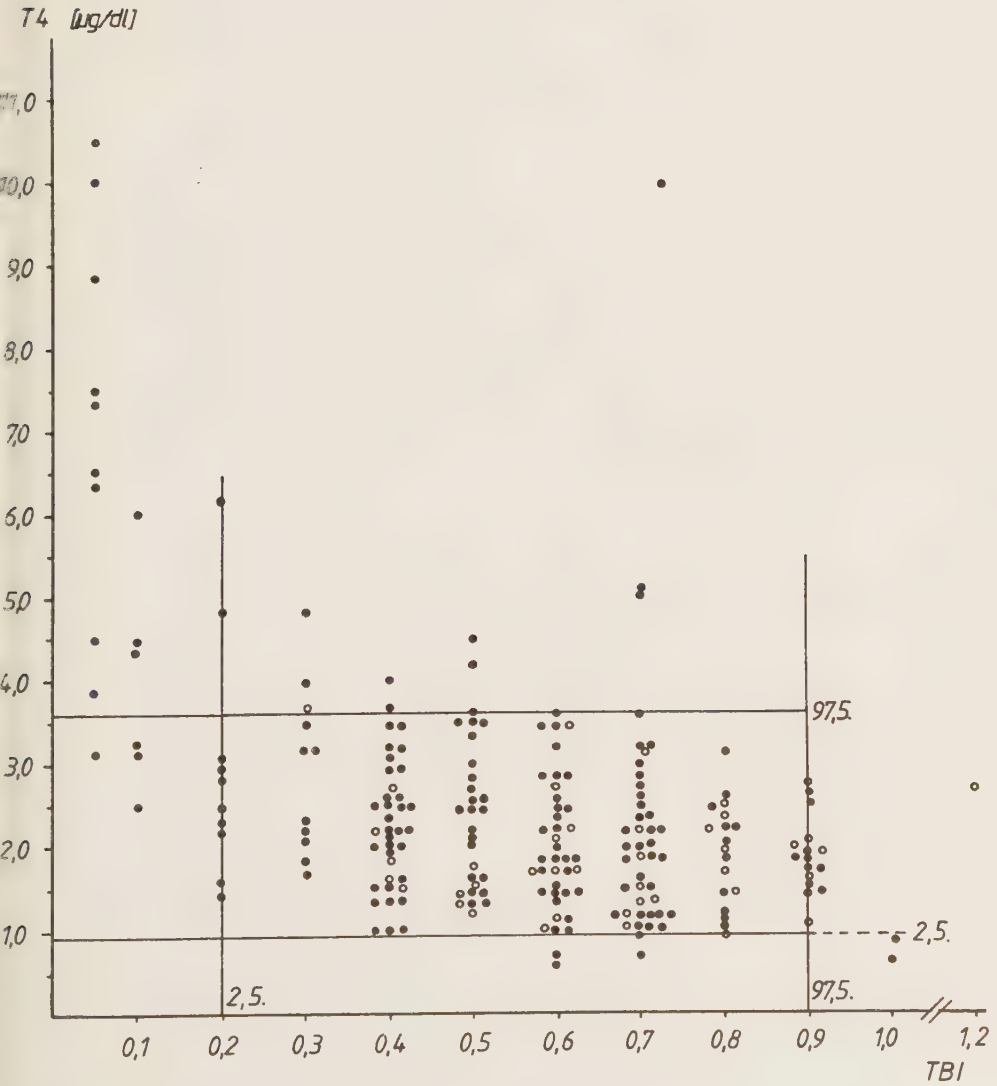
T4- und TBK-Werte gesunder (Kontrollgruppe) und kranker Katzen sind in Abb. 6 einander gegenübergestellt.

Die Referenzbereiche von beiden Tests sind durch die jeweiligen 2,5. und 97,5. Perzentile dargestellt. Innerhalb dieses Bereiches, das heißt bei gesunden euthyreoten Katzen besteht zwischen T4 und TBK keine Korrelation ($r = 0,05$). Für den FTI errechnen sich aus dem Quotienten von T4 und TBK Werte zwischen 1,1 und 13.

Die große Mehrheit der T4- und TBK-Werte kranker Katzen liegt ebenfalls in diesem euthyreoten Bereich. Bei Tieren außerhalb dieses Bereiches finden sich folgende T4/TBK-Konstellationen:

Erhöhtes T4 und erniedrigtes TBI, beim Menschen die typische Konstellation einer Hyperthyreose, besteht bei 12 (5%) der Katzen. Der FTI ist mit 40 - 100

Abb. 6: T4 und TBK bei 226 Katzen.
 o = gesunde, euthyreote Tiere



deutlich erhöht. Der klinische Befund lautet auf Haut- und Magen-Darmerkrankungen.

Erhöhtes T4 bei TBI-Werten im Normalbereich liegt bei acht Katzen vor. Die entsprechenden FTI-Werte sind mit 7 - 30 teilweise erhöht. Der klinische Befund sieht ähnlich aus wie zuvor schon beschrieben.

Erniedrigtes TBI bei „normalem“ oder nur grenzwertig erhöhtem T4 findet sich bei fünf Katzen. Für den FTI errechnen sich mit 25 - 45 erhöhte Werte. Drei dieser Katzen mit Hepatopathie, Bronchopneumonie und FIP mußten wegen ungünstiger Prognose euthanasiert werden.

Bei insgesamt fünf Katzen deuten T4- und/oder TBK-Werte auf Hypothyreoseverdacht:

Erniedrigtes T4 und erhöhtes TBK, eine Konstellation, die beim Menschen charakteristisch für Hypothyreose ist, weisen zwei Tiere auf. Der FTI variiert zwischen 0,7 - 1. Der klinische Befund lautet auf Nocardiose bzw. infektiöse Erkrankung der Atemwege.

„Subnormale“ T4- bei unveränderten TBK-Werten weisen drei Katzen auf. Der FTI errechnet sich mit 1,0 - 1,2. Panleukopenie, Mikrosporidie-Verdacht und Zystitis sind die zugehörigen Diagnosen.

3.2. T4- und T3-Werte

Die T4- und T3-Werte der untersuchten Katzen sind in Abb. 7 einander gegenübergestellt. Die Referenzbereiche beider Tests kommen durch den Intervall zwischen dem 2,5. und 97,5. Perzentil zur Darstellung.

Eine Korrelation zwischen T4 und T3 bei gesunden Katzen besteht nicht ($r = 0,1$).

Die Mehrzahl der kranken Katzen weist ebenfalls euthyreote Werte auf. Erhöht sind die beiden Jodhormone bei 12 (5%) Katzen. Bei acht weiteren Tieren sind lediglich die T3-Werte erhöht. Isoliert erhöhtes T4 tritt nicht auf. Der klinische Befund bei all diesen Tieren lautet auf Haut- und Magen-Darm-erkrankungen.

Erniedrigtes T4 und T3 läßt sich bei 4 (2%) der Katzen nachweisen. Isoliert erniedrigt ist T4 bei zwei, T3 bei fünf Katzen. Sämtliche Tiere sind anorektisch und leiden an infektiösen Atem- und Harnwegserkrankungen, Panleukämie, Urämie und Nocardiose.

Im Gesamtkollektiv, also bei gesunden und kranken Katzen besteht zwischen T4 und T3 eine deutliche Korrelation ($r = 0,66$).

Abb. 7: T4 und T3 bei 165 klinisch gesunden (x) und kranken (•) Katzen



4. SCHILDDRÜSENPARAMETER T4, T3, TBK und FTI BEI KATZEN MIT VERSCHIEDENEN ERKRANKUNGEN

Die untersuchten kranken Katzen wurden nach Diagnosen unterteilt. Die Verteilung der Schilddrüsenparameter bei den wichtigsten Diagnosen im Vergleich zur Kontrollgruppe ist in Tab. 9 - 12 und den Abb. 8 - 12 dargestellt.

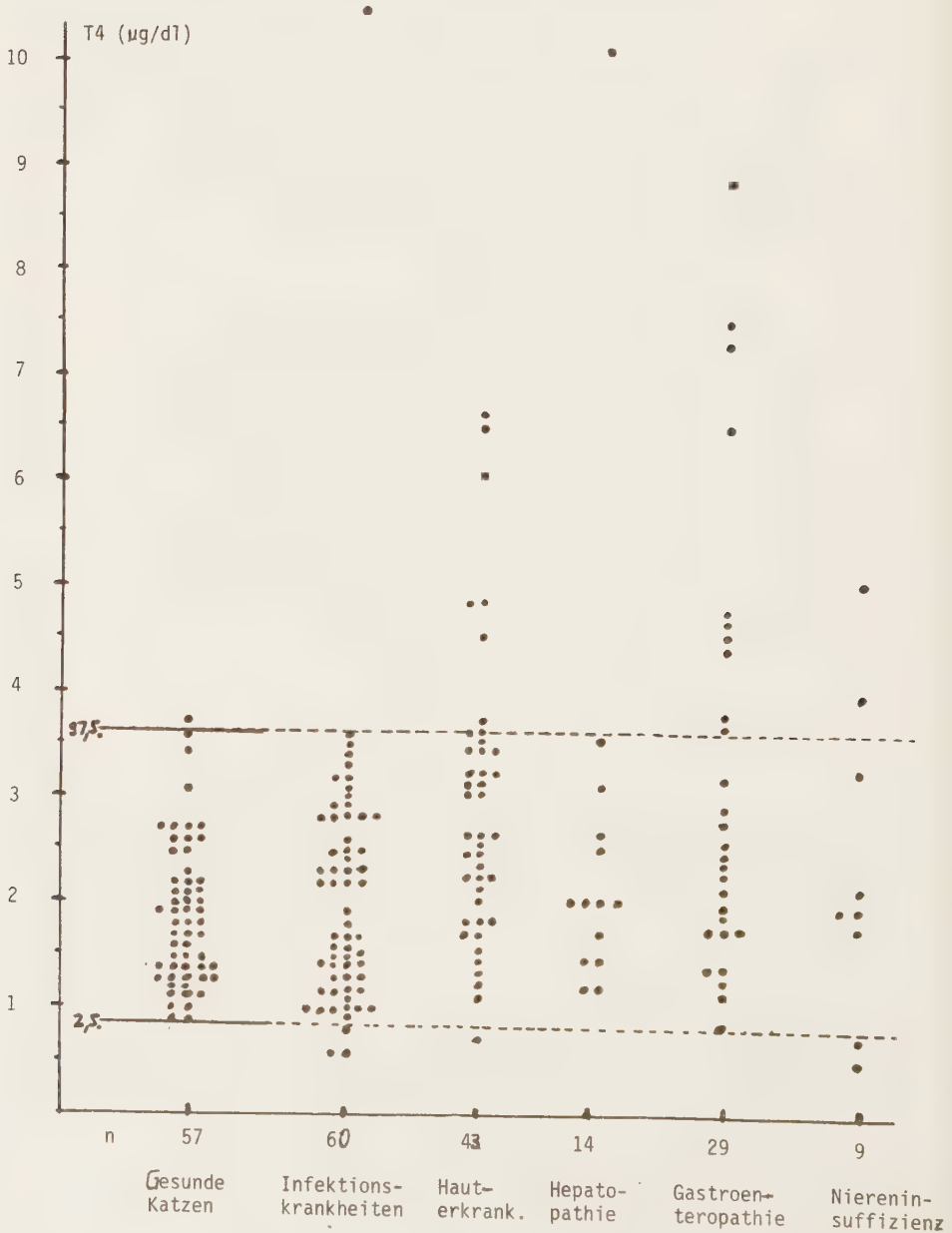
Die T4-Werte (Abb. 8) in der Kontrollgruppe liegen im Bereich von 0,9 - 3,7 $\mu\text{g/dl}$. Katzen mit höheren Werten findet man mehrheitlich in den Gruppen der Tiere mit Haut- und Magen-Darmerkrankungen.

Abweichungen von den Richtwerten der Kontrollgruppe nach unten treten bei vier Katzen mit Infektionskrankheiten und bei zwei Tieren mit Nierenversagen auf.

Tab. 9: Verteilung der T4- Meßwerte in $\mu\text{g/dl}$ bei gesunden Katzen (Kontrollgruppe) und bei Katzen mit verschiedenen Erkrank.

Gruppe	N	Min.	Median	97,5%	Max.
Kontrollgruppe	57	0,9	1,8	3,6	3,7
System. Infekt.	60	0,6	1,8	3,6	10,6
Hauterkrankung.	43	0,7	2,5	6,3	6,4
Hepatopathien	14	1,2	2,0	3,5	10,0
Enteropathien	29	0,9	2,5	8,0	8,8

Abb. 8: Verteilung der T4-Konzentrationen in verschiedenen Diagnosegruppen



Die TBK-Werte in der Kontrollgruppe variieren zwischen 0,2 und 1,2 TBI. Signifikant niedriger liegt TBK bei Katzen mit Magen-Darmerkrankungen. In den anderen Gruppen bestehen nur unwesentliche Abweichungen von der Kontrollgruppe (Abb. 9, Tab. 10).

Tab. 10: Verteilung der TBK- Meßwerte bei gesunden Katzen (Kontrollgruppe) und bei Katzen mit verschiedenen Erkrankungen

Gruppe	N	Min.	2,5%	Median	97.5%	Max.
Kontrollgruppe	53	0,2	0,2	0,6	0,9	1,2 TBI
System. Infekt.	54	0,1	0,2	0,5	1,0	1,1 TBI
Hauterkrankungen	40	0,1	0,1	0,5	0,9	0,9 TBI
Hepatopathien	14	0,1	0,1	0,5	0,8	0,8 TBI
Enteropathien	26	0,1	0,1	0,4	0,7	0,7 TBI

Der FTI als Quotient von T4 : TBK liefert in allen Gruppen ähnliche Ergebnisse wie der T4-Test (Abb. 10, Tab. 11). Ebenso wie bei diesem Test sind im Vergleich zur Kontrollgruppe die FTI-Werte vor allem bei Katzen mit Haut- und Magen-Darmerkrankungen erhöht. Bei Tieren mit Infektionskrankheiten findet sich ebenfalls eine Reihe erhöhter Werte, die aber weniger durch erhöhtes T4 als durch eine größere Zahl von TBK-Werten im niedrigen Bereich von 0,1 - 0,4 bedingt sind.

Tab. 11: Verteilung der FTI- Werte bei gesunden Katzen (Kontrollgruppe) und bei Katzen mit verschiedenen Erkrankungen

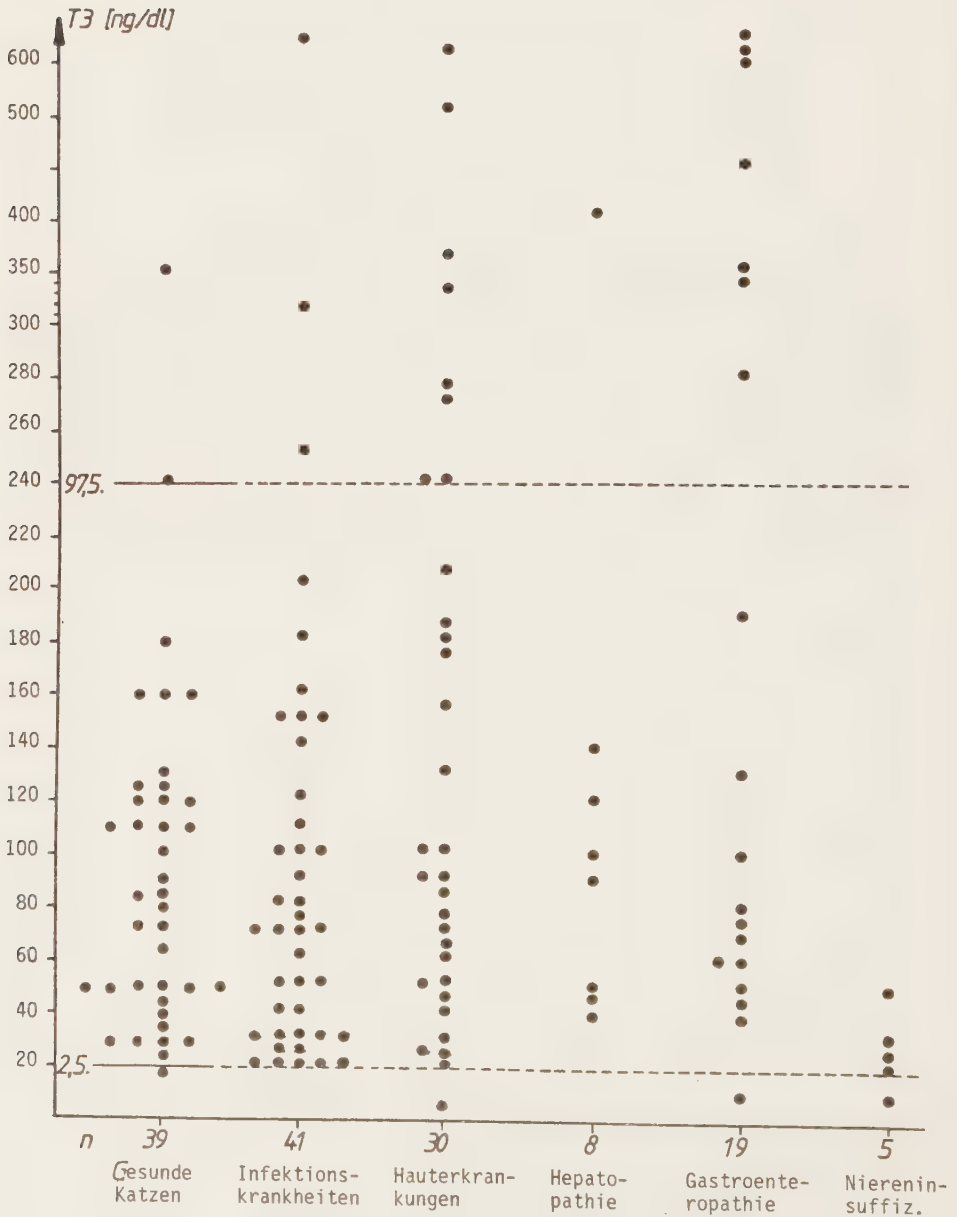
Gruppe	N	Min.	2,5%	Median	97.5%	Max.
Kontrollgruppe	53	1,1	1,1	3,7	12	13
System. Infekt.	52	0,6	0,6	3,5	15	25
Hauterkrankungen	40	1,1	1,2	4,7	60	60
Hepatopathien	14	1,7	1,7	3,4	30	40
Enteropathien	27	1,7	1,7	5,6	80	88

Die T3-Werte der Kontrollgruppe liegen zwischen 20 und 350 ng/dl. Höhere Werte mißt der Test bei Tieren mit Haut- und Magen-Darmerkrankungen. Die Abweichungen nach unten bewegen sich an der Nachweisgrenze und sind deshalb praktisch nicht verwertbar (Tab.12, Abb 11).

Tab. 12: Verteilung der T3- Werte in ng/dl bei gesunden Katzen (Kontrollgruppe) und bei Katzen mit verschiedenen Erkrankungen

Gruppe	N	Min.	2,5%	Median	97,5%	Max.
Kontrollgruppe	39	20	20	80	240	350
System. Infekt.	41	20	20	70	310	700
Hauterkrankungen	30	5	20	95	500	600
Hepatopathien	8	40	40	95	270	400
Enteropathien	19	10	10	100	650	700

Abb. 11: Verteilung der T3-Konzentration in verschiedenen Diagnosegruppen



5. EINFLUSS EXTRATHYREOIDALER FAKTOREN AUF DIE SCHILDDRÜSENPARAMETER T4, T3 und TBK

Bei dem großen und heterogen zusammengesetzten Gesamtkollektiv bot es sich an, den möglichen Einfluß verschiedener klinischer Kriterien auf die Messgrößen der Schilddrüsenfunktion zu untersuchen.

5.1. Schilddrüsenparameter bei unterschiedlichem Allgemeinbefinden

Allgemein- befinden	T4 $\mu\text{g/dl}$	TBK	T3 ng/dl
ungestört	n 124 $\bar{x}$ 2,4 s $\pm$ 1,2	n 117 $\bar{x}$ 0,6 s $\pm$ 0,2	n 85 $\bar{x}$ 124 s $\pm$ 116
gestört	n 98 $\bar{x}$ 2,5 s $\pm$ 1,2	n 82 $\bar{x}$ 0,5 s $\pm$ 0,2	n 85 $\bar{x}$ 138 s $\pm$ 116

Katzen mit gestörtem Allgemeinbefinden weisen unwesentlich höhere T4- und T3-Werte auf als vollkommen gesunde bzw. nur leicht erkrankte Tiere. TBK verhält sich erwartungsgemäß gegenläufig. Alle Unterschiede sind allerdings nicht signifikant ($p \geq 0,5$).

5.2. Schilddrüsenparameter bei unterschiedlichem Krankheitsverlauf.

Krankheitsverlauf	T4 $\mu\text{g/dl}$	TBK	T3 ng/dl
günstig	n 119 $\bar{x}$ 2,1 s $\pm$ 0,9	n 111 $\bar{x}$ 0,6 s $\pm$ 0,2	n 82 $\bar{x}$ 107 s $\pm$ 94
unverändert	n 89 $\bar{x}$ 2,7 s $\pm$ 1,6	n 87 $\bar{x}$ 0,5 s $\pm$ 0,2	n 63 $\bar{x}$ 146 s $\pm$ 149
letal	n 34 $\bar{x}$ 2,9 s $\pm$ 3,0	n 27 $\bar{x}$ 0,5 s $\pm$ 0,3	n 20 $\bar{x}$ 173 s $\pm$ 208

Bei Katzen ohne durchgreifende Besserung bzw. letalem Krankheitsverlauf liegt die T4-Konzentration signifikant höher als bei Tieren mit günstigem Verlauf. T3-Werte zeigen dieselbe, TBK-Werte folgerichtig die umgekehrte Tendenz, allerdings ohne Signifikanz.

Deutlicher wird der Einfluß des Krankheitsverlaufs, wenn anstelle des Mittelwertes das Verhalten der Einzelwerte verglichen wird:

Während in der Gruppe der Katzen mit günstigem Krankheitsverlauf nur 8% der T4- und T3-Werte außerhalb des Referenzbereiches liegen, sind es in der Gruppe der Tiere ohne durchgreifende Besserung 26% und bei den Tieren mit letalem Krankheitsver-

lauf sogar 41% der Werte.

Erniedrigte T4-Werte finden sich ausschließlich bei Katzen, die kurze Zeit später ad exitum kamen. Erhöhtes T4 ist vor allem bei Katzen mit unverändertem und letalem Krankheitsverlauf festzustellen.

In allen drei Gruppen sind extreme Veränderungen der T3-Konzentration häufiger als T4-Veränderungen.

5.3. Schilddrüsenparameter bei unterschiedlicher Nahrungsaufnahme

Nahrungs- aufnahme	T4 µg/dl	TBK	T3 ng/dl
Anorexie	n 62 $\bar{x}$ 1,95 s $\pm$ 1,3	n 55 $\bar{x}$ 0,6 s $\pm$ 0,2	n 43 $\bar{x}$ 74 s $\pm$ 66
ungestörte Nahrungsauf- nahme	n 145 $\bar{x}$ 2,7 s $\pm$ 1,7 p = 0,001	n 140 $\bar{x}$ 0,6 s $\pm$ 0,2 p = 0,2	n 100 $\bar{x}$ 148 s $\pm$ 141 p = 0,001

Anorektische Katzen zeigen signifikant niedrigere T4- und T3-Konzentrationen als Tiere mit ungestörter Nahrungsaufnahme. Die TBK-Werte verändern sich nur unwesentlich.

Die Analyse der Einzelwerte macht auch diese Befun-

de deutlicher:

Erniedrigte Hormonwerte finden sich bei 9% der Katzen mit Anorexie, aber nur bei 1% der Tiere mit ungestörter Nahrungsaufnahme. In dieser Gruppe beträgt der Anteil der Katzen mit erhöhtem T4 und T3 13% bzw. 10%, in der Gruppe der anorektischen Katzen dagegen nur 3%.

6. KATZEN MIT STARK VERÄNDERTEN SCHILDDRÜSEN-PARAMETERN

6.1. Erhöhte Schilddrüsenhormonwerte

Tab. 14 gibt einen Überblick über Laborwerte und klinischen Befund dieser Tiere.

In sechs der 22 dargestellten Fälle wurde chronische bzw. intermittierende Enteritis teilweise in Verbindung mit Abmagerung diagnostiziert, ohne daß die genaue Ursache geklärt werden konnte. Die symptomatische Therapie brachte nur teilweise dauerhafte Besserung.

Die Schilddrüsenhormone waren mit 4,3 - 8,8 µg/dl T4 und 350 - 680 ng/dl T3 zum Teil deutlich erhöht. Zusammen mit einem Bindungsindex von $\leq 0,1$ TBI und einem freien T4-Index von ≥ 40 bestand die aus der Humanmedizin bekannte, charakteristische Parameter-

Tab. 14: Katzen mit erhöhten T4- und T3-Werten, nach Diagnosen geordnet

Nr.	Alter in Jahren	Befunde, Diagnose, Verlauf, Symptome	T4 µg/dl	TBK TBI	FTI	T3 ng/dl
1	10	zeitweise Durchfall, Abmagerung, Euth.	4,3	0,1	43	650
2	12	seit längerer Zeit Diarrhoe mit normalem Kot abwechselnd; Abmagerung, Euth. RIA:	4,5 5,0	0,1 -	45 -	450 -
3	13	chron. Enteritis, Abmagerung	8,8	0,1	88	600
4	3	chron. Enteritis	7,3	0,1	73	680
5	2	seit einigen Tagen wiederholt. Erbrechen	6,5	0,1	65	350
6	6	seit längerer Zeit intermitt. Enteritis	4,4	0,1	44	-
7	6	Seborrhoe, verschiedentlich vorbehandelt	6,3	0,1	63	600
8	11	seit längerem Pruritus mit sek. Hautläsionen im Halsbereich	4,5	0,5	9	-
9	5	starker Haarausfall, besond. dorsosakral	4,8	0,3	17	-
10	8	starker Haarausfall	6,4	0,2	32	500
11	3	Haarbruch, Flohbefall	4,8	0,2	24	270
12	15	seit längerem zeitweiliger Haarausfall, Erbrechen, Polyphagie, Kachexie	6,0	0,1	60	-
13	4	seit ca. 4 Wochen starker Haarausfall caudoventral	8,5	0,4	21	-
14	10	Alopezie, Bösartigkeit	6,5	0,4	16	-
15	14	Alopezie, Aggressivität RIA:	6,6 7,0	0,5 -	13 -	- -
16	3	Leukose, Euth.	10,6	0,1	106	700
17	2	Wesensveränderung	5,0	0,7	7	-
18	2	Intoxikation, Euth.	10,0	0,1	100	-
19	1	Abmagerung, Bösartigkeit (Kot neg. auf Parasiten)	4,6	-	-	330
20	7	Nephropathie, Urämie; Euth.	12,0	-	-	-
21	3	Niereninsuffizienz, Kreatinin 4,1 mg%	5,1	0,7	7	400
22	5	Hepatopathie, Abmagerung, Euth.	10,0	0,7	14	-

Konstellation einer Hyperthyreose. Zwei dieser Katzen, 10 und 12 Jahre alt, wurden euthanasiert. Aus dem pathologischen Befund ergaben sich keine eindeutigen Hinweise auf die Krankheitsursache.

Weitere neun Katzen, 3 - 15 Jahre alt, kamen wegen Hautproblemen in die Klinik. Mehrheitlich handelte es sich um seit längerer Zeit bestehenden Haarausfall wechselnder Intensität und Lokalisation. Die Diagnose lautete zunächst hormonelle Alopezie. Für T4 wurden Werte zwischen 4,5 und 8,5 $\mu\text{g/dl}$ gemessen. TBK lag bei sieben der neun Katzen mit 0,2 - 0,5 TBI noch im Referenzbereich. Hieraus resultieren die zum Teil nur grenzwertig erhöhten FTI-Werte von 9 - 32. Bei den beiden übrigen Katzen lag TBK bei $\leq 0,1$, während die FTI-Werte mit 60 und 63 deutlich erhöht waren.

Therapiert wurde mit einem Gestagen (Megestrol) und/oder Kortikosteroiden sowie diätetischen Maßnahmen, wobei teilweise Besserung eintrat.

Zwei weitere Katzen, 3 und 2 Jahre alt, mit dem Befund Leukose und Intoxikation, befanden sich in moribundem Zustand. Die T4-Bestimmung erbrachte mit 10 $\mu\text{g/dl}$ T4 extrem hohe Werte. Vier Katzen mit dem Befund Niereninsuffizienz, Nephropathie, auffallender Wesensänderung und Hepatopathie wiesen zwar erhöhtes T4, aber kein erniedrigtes TBI auf. Der FTI blieb deshalb unauffällig bei 7 bzw. 14.

6.2. Erniedrigte Schilddrüsenhormonwerte

Wie aus Tab. 15 ersichtlich, litten fünf der insgesamt sieben Katzen an schweren infektiösen Erkrankungen, eine andere an schwerer Niereninsuffizienz. Alle diese Tiere waren länger als 24 Stunden völlig inappetent. Drei der Katzen mußten kurzzeitig später euthanasiert werden.

Die siebte Katze mit der Diagnose Mikrosporidie war in gutem Allgemein- und Ernährungszustand.

Bei allen Tieren lagen die T₄-Werte mit 0,6 - 0,8 µg/dl im subnormalen Bereich. Der TBK-Wert war in den untersuchten Fällen mit 0,6 - 1,0 unauffällig. Für den FTI ergaben sich mit 0,6 - 1,1 Werte, die mehrheitlich als grenzwertig hypothyreot zu bezeichnen sind. Dasselbe gilt für das T₃ mit Werten von 10 - 20 ng/dl.

Lediglich die Katze mit Mikrosporidie und ungestörtem Allgemeinbefinden wies mit 100 ng/dl einen klar euthyreoten T₃-Wert auf.

Tab. 15: Katzen mit erniedrigten T4- und T3-Werten,
nach Diagnosen geordnet

Alter	Diagnose Symptome, Verlauf	T4 µg/dl	TBK TBI	FTI	T3 ng/dl
5 Jh.	Nokardiose, Anorexie, Euthanasie	0,6	1,0	0,6	-
1 Jh.	Katzenschnupfen Pneumonie, Anämie, Anorexie, Euth.	0,8	-	-	-
3 Jh.	Harnwegsinfekt, Anorexie	0,7	0,7	1,0	10
6 Mo.	Bronchopneumonie, Anorexie, Apathie	0,8	0,8	1,0	10
6 Mo.	Panleukopenie	0,6	0,6	1,0	20
13 Jh.	Apathie, Erbrechen, Urämie, Kachexie, Anorexie, Euth.	0,6	-	-	20
1 Jh.	Verdacht auf Mikrosporidie, WOOD +	0,7	0,6	1,1	100

V. DISKUSSION

1. ANALYTISCHE ZUVERLÄSSIGKEIT

Während die Zuverlässigkeit von ELISA-Tests zur Bestimmung Schilddrüsenhormonen beim Menschen gut dokumentiert ist, sind vergleichbare Ergebnisse in Katzenserum nicht bekannt.

In der vorliegenden Untersuchung wurde deshalb die Präzision und Richtigkeit dieser ELISA-Tests in Katzen- und Humanserum vergleichend in parallelen Ansätzen unter möglichst denselben äußeren Bedingungen geprüft.

Die erzielte Interassay-Präzision für den T4-, T3- und TBK-Test in Humanserum mit Variationskoeffizienten von $\leq 10\%$ gilt für immunologische Tests als optimal (EMRICH, 1980).

In Katzenserum fällt der Präzisionsfehler für den T4- und TBK-Test mit durchschnittlich 11% bei einer Streuung von 5 - 20% ungünstiger aus. Zu berücksichtigen sind allerdings die erheblich niedrigeren Werte der Schilddrüsenparameter in Katzenserum. Bei entsprechend niedrigen T4-Konzentrationen im Serum bzw. Plasma von Mensch und Hund ist ebenfalls mit einer deutlichen Zunahme des Präzisionsfehlers zu rechnen (BORNER, 1979; LARSSON u. M. 1980; KRAFT, 1980).

Die gefundenen Präzisionsfehler in Katzenserum dürften deshalb vor allem auf testeigene methodische Fehler und weniger auf allgemeine Anpassungsmängel der ELISA-Tests an Katzenserum zurückzuführen sein.

Unbefriedigend ist die Präzision des T3-Tests in Katzenserum. Trotz unerwartet hoher T3-Konzentrationen mit Werten, die auch beim Menschen Gültigkeit haben, beträgt der Präzisionsfehler 18 - 24%. Bei Fehlern dieser Größenordnung sind Anpassungsprobleme des ELISA-Tests an Katzenserum zu vermuten.

Durch eine Verdoppelung des Probenvolumens und Halbierung der Ergebnisse läßt sich eine signifikante Verbesserung der Präzision nachweisen. Unabhängig davon empfiehlt sich das erhöhte Volumen auch deshalb, weil die meisten Extinktionen dadurch in den leicht ablesbaren Bereich von 2,0 bis 8,0 $\mu\text{g/dl}$ T4 auf der Eichkurve zu liegen kommen. Ferner ist die Präzision der Standard-Extinktionen und die exakte zeichnerische Darstellung der Eichkurve in diesem Bereich am besten gewährleistet.

Die Richtigkeitsprüfung des T4-Tests muß sich infolge Fehlens einer Referenzmethode an einem Vergleich von Kit-Standards mit externen Standards

orientieren.

Nullserum mit vergleichbaren Extinktionen, wie der Kit-Nullstandard, ließ sich mittels Charcoal-Extraktion aus Human- und Katzenserum gewinnen.

Dies bedeutet, daß der Kit-Nullstandard grundsätzlich auch bei den T₄-Bestimmungen in Katzenserum Gültigkeit besitzt.

Weiterhin läßt sich folgern, daß in Katzen-Nullserum (KOS) keine Hemmsubstanz vorliegt, die den Test durch fiktive Werte bereits in Nullserum grundlegend stört.

Dies steht im Gegensatz zu Untersuchungen von MÜLLER-BECKMANN (1981), der bei Bestimmung von Digoxin in Katzenserum eine Störkomponente vorfand, die fiktive Konzentrationen in Nullserum ergab. Von einzelnen unerklärlich hohen T₄-Werten bei niedrigen Sollwerten im Plasma von Hunden berichtet auch LARSSON (1980). Aus humanmedizinischem Schrifttum (OELLERICH u.M. 1978 und 1979) geht hervor, daß bei ELISA-Tests zur Bestimmung von Digoxin und Thyroxin in 2-5% der Proben nicht erklärbar hohe Konzentrationen auftreten können.

Die Aufstockung von Katzen- und Human-Nullserum (Kontrolle) mit T₄-Reinsubstanz auf 2,5 und 5,0 µg/dl ließ sich mittels ELISA-Test nachweisen. Die ersichtlichen Mängel bezüglich Korrelation und Richtigkeit dürften vorwiegend in Zusammenhang mit

der Auflösung von T4-Reinsubstanz, mit möglichen Verdünnungsfehlern sowie mit dem bereits erwähnten Präzisionsfehler des Tests zu sehen sein. Nicht zu übersehen ist allerdings, daß die T4-Konzentrationen in Humanserum verglichen mit den Kit-Standards in der Regel niedriger ausfallen. In Katzenserum besteht dagegen eine Überschätzung von T4 im niedrigen Meßbereich und eine Unterschätzung im Bereich von über 2,5 µg/dl. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangen auch LARSSON (1980) und BORNER (1979) bei T4-Bestimmungen im Plasma von Hunden bzw. in Humanserum.

2. SCHILDDRÜSENPARAMETER VON GESUNDEN KATZEN, REFERENZBEREICHE

Die in der vorliegenden Untersuchung gefundenen T4-, TBK-, FTI- und T3- Meßbereiche von gesunden Katzen sind mit nachfolgend beschriebenen Einschränkungen als orientierende Referenzwerte zu empfehlen. Ihre Gültigkeit beschränkt sich auf ELISA-Tests und den Einzugsbereich der Münchner Universitäts-Tierkliniken.

Für Gesamt-T4 wird ein Referenzbereich von 0,9 - 3,7 µg/dl vorgeschlagen. Verteilung und Streuung dieser Werte in der Kontrollgruppe fallen ver-

gleichsweise angemessen aus. Sie entsprechen im wesentlichen den Ergebnissen in der Literatur (Tabelle 1), die allerdings mit RIA- und CPBA-Tests bestimmt wurden.

Für den TBK-Test empfehlen sich Referenzwerte zwischen 0,2 und 0,9 TBI. Der entsprechende Bereich beim Menschen liegt mit 0,9 - 1,4 TBI deutlich höher (BORNER, 1982). Die niedrigen TBI-Werte bei der Katze sind ein Hinweis auf die bekanntlich geringe Konzentration von TBG (thyroxinbindendes Globulin) in Katzenserum. Das schwache T4-Bindungsvermögen von TBG wiederum ist verantwortlich für die im Vergleich zum Menschen niedrige Konzentration von Gesamt-T4 bei der Katze.

Die klinische Aussagekraft von TBI bei der Katze ist äußerst fraglich. Die Werte liegen in einem für den TBK-Test extrem niedrigen Bereich. Es ist kaum anzunehmen, daß der Test z.B. im hyperthyreoten Grenzbereich von 0,3 - 0,1 noch Veränderungen der T4-Bindungskapazität erfassen kann. Erschwerend kommt hinzu, daß der endogene T4-Gehalt (der Probe) den Test erheblich beeinflussen kann (HORN 1979). Der letztendlich interessierende FTI (T4/TBI-Quotient) enthält also mehrere Unsicherheitsfaktoren, die den diagnostischen Nutzen des mit 1 - 12 errechneten Referenzbereiches in Frage stellen.

Für den T3-Test ergibt sich aus den Werten der Kontrollgruppe ein Referenzbereich von 20 - 240 ng/dl. Vorbehalte wegen des klinisch interessanten oberen Grenzwertes sind allerdings anzubringen. Der Präzisionsfehler liegt bei diesem Test mit 18 - 24% unakzeptabel hoch. In den wenigen Literaturangaben, die sich nur auf RIA-Tests beziehen, wird von Grenzwerten von maximal 110 - 200 ng/dl berichtet (Tabelle 1). Beim Menschen gilt für den ELISA-Test T3 ein Bereich von 80 - 200 ng/dl (ALLNER, 1982). Es scheint wenig wahrscheinlich, daß bei der Katze vergleichbare bzw. noch höhere T3-Werte gelten sollen, zumal der geringe TBG-Spiegel bei Katzen nicht nur die T4-, sondern auch die T3-Konzentration begrenzt.

3. SCHILDDRÜSENPARAMETER BEI KRANKEN KATZEN

Bei einer hohen Zahl von 22 (9%) dieser kranken Katzen deuten mehr oder weniger deutlich erhöhtes T4 und/oder T3 auf eine Hyperthyreose hin. Dies ist überraschend, weil die Hyperthyreose bei der Katze in der deutschsprachigen Literatur kaum erwähnt wird.

In Unkenntnis der Schilddrüsenparameter waren bei diesen Katzen zunächst vor allem Symptome wie Diarrhoe, intermittierendes Erbrechen sowie Hautveränderungen, insbesondere starker Haarausfall,

festgestellt worden.

Diese Symptome gehören zu den häufigsten Manifestationen von Hyperthyreose bei der Katze (PETERSON, 1983; HOENIG, 1982; HOLZWORTH, 1980). Ob andere Leitsymptome, wie Gewichtsabnahme trotz guter Futteraufnahme, Unruhe, tatsächlich fehlten oder, weil weniger 'spektakulär', vom Tierhalter nicht erwähnt wurden, ließ sich retrospektiv nicht immer klären.

Da die beschriebene Symptomatik aber auch auf andere Erkrankungen zutrifft, ist auf weitere Befunde zu achten.

Strumen z.B. gelten ebenfalls als wichtiges Merkmal für Hyperthyreose. Gemäß der bereits zitierten Literatur sollen sie zu 70 - 90% palpierbar sein. Bei den Katzen mit Hyperthyreoseverdacht waren strumöse Veränderungen nicht vorhanden oder so diskret, daß sie bei der Allgemeinuntersuchung nicht bemerkt wurden. Bei sechs, selbst auf Hyperthyreose untersuchten Tieren, war ebenfalls keine vergrößerte Schilddrüse zu palpieren. Allerdings lassen sich multinoduläre autonome Adenome (toxic goiter), im Gegensatz zu soliden Adenomen und Adenocarcinomen kaum palpieren. Nicht palpierbar bleibt auch adenomatös verändertes, ektopisches Schilddrüsengewebe.

Das Alter aller Katzen mit klinisch dokumentierter Hyperthyreose liegt gemäß allen Literaturangaben

bei durchschnittlich 9 - 10 Jahren, in keinem Fall unter 6 Jahren. Die 22 Tiere mit erhöhten Hormonwerten im eigenen Kollektiv sind dagegen mit durchschnittlich 6 - 7 Jahren erheblich jünger. Zwölf dieser Tiere sind sogar jünger als 6 Jahre, mehrheitlich 2 - 3 Jahre.

Eine klinisch manifeste Hyperthyreose in diesem Alter ist nach allen Erfahrungen unwahrscheinlich. Der T4- und T3-Befund kann in diesen Fällen möglicherweise als erstes, präklinisches Stadium einer Schilddrüsenüberfunktion interpretiert werden.

Eine andere Ursache für erhöhtes T4 ist beim Menschen ein erhöhter Gehalt von Bindungsproteinen, insbesondere von TBG. Bei sieben hyperthyreoseverdächtigen Katzen wird eine solche Situation durch TBI-Werte zwischen 0,4 und 0,7 angedeutet. Für den FTI errechnen sich hieraus Werte zwischen 7 und 21, die teilweise als euthyreot zu bezeichnen sind.

Exzessiv hohe T4- und/oder T3-Werte können schließlich auch durch Autoantikörper sowie pathologische Bindungsproteine verursacht sein (HORN u.M., 1981). Mit Fehlresultaten dieser Art ist bei enzym- und radioimmunologischen Tests zu rechnen (OELLERICH u.M., 1979; LARSSON, 1980).

Nach allen Labor- und Klinikbefunden sind nachfolgend aufgeführte Katzen als hyperthyreot anzusehen.

Alter (Jh.) Geschlecht	Befunde, Diagnose, Verlauf, Symptome	T4 µg/dl	TBK TBI	FTI	T3 ng/dl
10 ♂	zeitweise Durchfall, Abmagerung seit Monaten, IP*5,8 mg%, normale Futteraufnahme, Euth.	4,3	0,1	43	650
12 ♀	seit längerer Zeit Diarrhoe mit normalem Kot abwechselnd; Abmagerung auf 2,5 kg RIA	4,5 5,0	0,1 -	45 -	450 -
13 ♂	chron.intermitt. Enteritis, Abmagerung, gute Futteraufnahme	8,8	0,1	88	600
15 ♂	seit längerem Haarausfall, zeitweilig Erbrechen, Kachexie trotz Polyphagie	6,0	0,1	60	-
14 ♂	Alopezie seit mehreren Jahren, aggressives Verhalten, Herzfrequenz $\geq 240/\text{min}$, gute Futteraufnahme RIA	6,6 7,0	0,5 -	13 -	- -
10 ♂	seit längerem Haarausfall, Bösartigkeit	6,5	0,4	16	-
8 ♂	Haarausfall an Kruppe und Schwanz, erhöhte Futteraufnahme	6,4	0,2	32	500

*= Totalprotein

Hypothyreoseverdächtige Schilddrüsenparameter finden sich seltener als erhöhte Werte. Bei 7 (3%) der Katzen liegen T4, teilweise auch T3 und FTI im grenzwertig hypothyreoten Bereich. Zweifel an der diagnostischen Trennschärfe des FTI sind auch hier angebracht. Dies liegt weniger an den TBI-Werten, die sich mit 0,6 - 1,0 im mittleren Bereich des Tests bewegen, als an den mit 0,6 - 0,8 µg/dl extrem niedrigen und deshalb fehleranfälligen T4-Werten.

Der zugehörige klinische Befund ist aber so eindeutig, daß Hypothyreose bei allen 7 Katzen äußerst unwahrscheinlich ist. Mit einer Ausnahme bestehen bei den Katzen schwerste, meist infektiöse Allgemeinerkrankungen sowie Anorexie. Beim Menschen wird dieser Zustand von erniedrigtem T4 und T3 ohne Anzeichen von Hypothyreose, als Low-T3-T4-Syndrom bezeichnet (HEHRMANN, 1983).

Pathogenese und klinische Bedeutung sind nicht restlos geklärt. BLUM (1981) konnte bei Rindern im Hungerzustand eine Abnahme der T4- und T3-Konzentration nachweisen. Dies kann als Schutzmechanismus gedeutet werden, um bei energetischer Unterversorgung den Energieumsatz möglichst niedrig zu halten. Möglicherweise verschlechtert aber auch ein niedriges T4 und T3 die Prognose für den Patienten. Drei der 7 Katzen mit niedrigen Hormonwerten mußten jedenfalls kurz nach der T4-, T3-Bestimmung euthanasiert werden. Beim Menschen ist die enge Korrelation zwischen Ausmaß und Dauer der T4-Abnahme einerseits und der Prognose des Patienten andererseits bekannt (HEHRMANN, 1983).

4. ABSCHLIESSENDE BEURTEILUNG ALLER BEFUNDE

Nach Bestimmung der Schilddrüsenparameter von 246 gesunden und kranken Katzen läßt sich folgendes feststellen:

Hypothyreose bei ausgewachsenen Katzen scheint, wie in der Literatur übereinstimmend beschrieben, nicht existent zu sein. Der TSH-Stimulationstest besitzt deshalb nicht die hohe klinische Wertigkeit wie beim Hund.

Anders als beim Hund ist die Hyperthyreose bei älteren Katzen keineswegs selten. Dieser Befund paßt zu neueren Literaturangaben aus den USA (HOLZWORTH, 1980; HOENIG, 1982; PETERSON, 1983). Die Symptomatik der Hyperthyreose kann äußerst vielfältig sein. Hinzukommt, daß der Schweregrad des Krankheitsbildes mit der Dauer der Erkrankung zunimmt (PETERSON, 1983), im Anfangsstadium also klinisch unauffällig verlaufen kann.

Bei den hyperthyreot erkrankten Katzen waren Symptome von Magen-Darmstörungen und Hautveränderungen, insbesondere diffuser, über längere Zeit bestehender Haarausfall, besonders häufig. Ätiologisch nicht zu klärende Erkrankungen dieser Organsysteme bei älteren Katzen sind deshalb hyperthyreoseverdächtig. Bei Verdacht sind die Patientenbesitzer gezielt auf

etwaige Gewichtsveränderungen und über die Futteraufnahme zu befragen.

Ein Herzbefund, insbesondere von Tachykardie ($\geq 240/\text{min}$), Kardiomegalie und Dyspnoe gehört ebenfalls zu den häufigen Symptomen der Hyperthyreose. Ganz ähnlich manifestiert sich die Kardiomyopathie. Zur Diagnostik von Herzsymptomen bei Katzen gehört deshalb die Schilddrüsenhormon-Bestimmung (PETERSON, 1982).

Über die Zuverlässigkeit und Brauchbarkeit der eingesetzten ELISA-Tests bei Katzen ist wenig bekannt. Die Werte des T4-, T3- und TBK-Tests liegen bei Katzen vollständig oder teilweise unterhalb des Bereiches, für den sie beim Menschen konzipiert sind. Das hiermit verbundene Risiko von erhöhten Präzisionsfehlern dürfte der wesentliche Nachteil bei Messungen in Katzenserum sein.

Der Anteil von falsch hyperthyreoten T4- und T3-Werten läßt sich infolge Fehlens einer unkomplizierten Referenzmethode nicht klären. In der Humanmedizin wird er auf 2 - 5% geschätzt (OELLERICH, 1979). Im eigenen Kollektiv wurden 15 (6%) der Katzen mit T4 $\geq 4 \mu\text{g}/\text{dl}$ wegen Diskrepanz von Laborbefund und Klinik als falsch hyperthyreot eingestuft. Für T3 dürfte diese Zahl höher liegen. Der T3-Test erscheint deshalb zur Diagnose von Hyperthyreose weniger zuverlässig als der T4-Test. Zum Hypo-

thyreose-Nachweis eignet sich der Test nicht, weil die untere Nachweisgrenze von 30 ng/dl (Herstellerangabe) bei der Katze im euthyreoten Bereich liegt.

Der FTI (T4:TBI) eignet sich bei Katzen nicht, um Proteinbindungsanomalien zu erkennen. Im untersuchten Kollektiv lieferte dieser Test in keinem Fall Werte von höherer diagnostischer Aussagekraft als der T4-Test. Verantwortlich hierfür sind die zumeist extrem niedrigen TBI-Werte des TBK-Tests. Die Erfahrung zeigt, daß der Test in diesem für Katzen typischen Bereich zu wenig empfindlich ist.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit befaßt mit sich der enzym-immunologischen Bestimmung der Schilddrüsenparameter im Serum von Katzen.

Zur Anwendung kamen handelsübliche, auf Humanserum ausgelegte Test-Kits nach dem ELISA-Prinzip. Bestimmt wurden die Parameter Thyroxin (T₄), Trijodthyronin (T₃) und Thyroxin-Bindungskapazität (TBK) von 57 gesunden und 189 kranken Katzen.

Da über die Zuverlässigkeit von entsprechenden ELISA-Tests bei Katzen nichts bekannt ist, wurde die Qualitätssicherung jeweils vergleichend in Katzen- und Humanserum untersucht.

Die Präzision ist in Anbetracht der niedrigen Meßbereiche für den T₄- und TBK-Test akzeptabel, für den T₃-Test hingegen unbefriedigend. Als Hinweis für die prinzipielle Richtigkeit der Methode ist zu werten, daß die zu erwartende Reaktion auf TSH durch den T₄-, T₃- und TBK-Test nachzuweisen war. Für die Richtigkeit des T₄-Tests spricht auch die annähernd identische Wiederfindungsrate von Charcoal-extrahiertem Nullserum bei Katze und Mensch. Eine akzeptable Korrelation der T₄-Verdünnungsreihen in Human- und Katzenserum ist ein weiterer Beleg für die Richtigkeit.

Eine Überfunktion der Schilddrüse ließ sich bei sieben (3%) der Katzen nachweisen. Leitsymptome waren diffuser, über längere Zeit bestehender Haarausfall sowie Durchfall, teilweise in Verbindung mit Gewichtsverlust trotz normalem bzw. erhöhtem Appetit.

Fälle von Hypothyreose konnten nicht gefunden werden. Hormonwerte unterhalb des Referenzbereiches wiesen allerdings sieben Katzen mit mehrheitlich schwersten infektiösen Krankheiten auf.

Für die Bestimmung der Schilddrüsenfunktion bei Katzen empfiehlt sich der T4-Test. Im Münchner Raum sind bei gesunden Katzen Werte im Bereich von 0,9-3,7 µg/dl zu erwarten.

Der T3-Test mit Referenzwerten von 20 und 240 ng/dl ist bei Hypo- und Hyperthyreoseverdacht weniger zuverlässig und bringt keine diagnostischen Vorteile. Der TBK-Test, Referenzbereich 0,2 - 0,9, besitzt im Gegensatz zum Menschen nicht die erforderliche Aussagekraft, um Änderungen der Bindungskapazität so zu erfassen, daß sie im FTI zum Ausdruck kommen.

SUMMARY

ENZYME-IMMUNOLOGIC DETERMINATIONS OF THYROID FUNCTION IN CATS

Commercially available enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) test kits, designed for human serum, have been used for the determination of total thyroxine (T4), triiodothyronine (T3) and thyroxine binding capacity (TBK) in 57 clinically normal and 189 ill cats. The index of free thyroxine (FTI) was calculated by division of T4- and TBK-value.

Since the reliability of these tests was not assessed in cats hitherto, studies of precision and accuracy have been performed in both human and feline serum simultaneously.

Considering the low range of T4- and TBK-values in normal cats the interassay-precision of these tests was acceptable, those of the T3-test unsatisfactory.

The accuracy of the T4-test was confirmed by approximately identical recovery rates of charcoal-treated feline and human serum respectively. Furthermore an acceptable correlation between T4-concentration in spiked serum samples of both cats and human beings confirms the accuracy too.

According laboratory and clinical findings 7 (3%) cats are found to be hyperthyroid. Alopecia, diarrhea together with weight loss despite normal or increased appetite were most common. Cases of hypothyroidism could not be found. However subnormal thyroid levels were measured in seven cats with mostly severe infectious diseases.

T4 is found to be the most reliable parameter in evaluating the thyroid function in cats. Serum concentrations in normal cats of the Munich area are ranging from 0.9 - 3.7 $\mu\text{g/dl}$ (ELISA).

The T3-test appears to be less reliable for diagnosing hypo- and hyperthyroidism. Normal ranges were 20 - 240 ng/dl. The TBK-test, normal ranging from 0.2 - 0.9, is not sufficiently sensitive for measuring changes in hormonal binding capacity for serum proteins. Thus, free T4 index (FTI) is not a valid index of free T4 in cats.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

=====

ALLNER, R., TRAUIG, G., TRITSCHLER, W.:
Referenzbereiche für Gesamt-Trijodthyronin im
Serum.

Lab. med. 6: 31, 1982

AMER, H.A.:

Untersuchungen zur Anwendbarkeit eines Enzymimmuno-
assay (EMIT) für die Bestimmung von Thyroxin bei
der Ratte.

Diss. Gießen 1980

ANDERSON, J.H., BROWN, R.E.:

Serum Thyroxine and Trijodthyronine uptake Values
in normal adult Cats as Determined by RIA

Am. J. Vet. Res. Vol. 40: 1453-1494, 1979

BELSHAW, E., Rijnberk, Ad.:

RIA of Plasma T₄ and T₃ in the Diagnosis of Primary
Hypothyroidism in Dogs.

J. Am. Hosp. Ass. Vol. 15: 17.23, 1975

BELSHAW, E.:

Textbook of Vet. Int. Med. Dis. of the Dog and Cat
Ettinger 2nd Ed. (1983) W.B. Saunders, Philadelphia

BIGLER, B.:

Normal Range of T₄ in the Cat.

Schweiz. Arch. für Tierheilkunde (1976) 118,
417-423

BIGLER, B.:

Thyroxine Binding Serum Proteins in the Cat. A Com-
parison with Dog and Man.

Schweiz. Arch. für Tierheilkunde (1976) 118,
559-562

BLUM, J.W., KUNZ, P.:

Effects of fasting on thyroid hormone levels and
kinetics of reverse T₃ in cattle.

Acta Endocrinol. 98, 435 (1981)

BORNER, K.:

Bestimmung von T₄ im Serum mit einem heterogenen
Enzymimmunoassay: Ergebnisse einer gemeinsamen
Erprobung.

J. Clin. Chem. Clin. Biochem., Vol. 17 (1979) pp.
471-481

BORNER, K., HUEFNER, M.:

Referenzbereiche für T₄ und TBK an drei Zentren.

Lab. med. 6, 27 (1982)

BÖRNER, W., RUPPERT, G., MOLL, E.:
Zur Bedeutung der radioimmunologischen TBG-Bestimmung in der Schilddrüsendiagnostik.
DER NUKLEARMEDIZINER 3, 235-241 (1980)

BOURGEOIS, E:
Kropfstudien bei der Katze.
Diss. Med. Vet., Bern, 1933

CHASTAIN, C.B.:
Canine Hypothyroidism.
J. Am. Vet. Med. Ass., Vol. 181, Nr. 4, 349-353,
1982

CHRISTOPH, H.J.:
Klinik der Katzenkrankheiten, 2. Auflage.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1977

ECKERSHALL, P.D., WILLIAMS, M.E.:
Thyroid function tests in dogs using RIA kits.
J. Small Anim. Pract. 24, 525 (1983)

EMRICH, D.:
Schilddrüsen - in-vitro-Tests
Therapiewoche 30, 6852- 59 (1980)

FARER, L.S., ROBBINS, J., BLUMBERG, B.S.:
T4- serum protein complexes in various animals.
Endocrinology 70, 686 (1962)

HEHRMANN, R., HEINEN, E.:
Diagnose hypothyreoter Zustände.
Internist 24, 439 (1983)

HORN, K., PICKARDT, C., SCRIBA, P.:
Notwendigkeit der Durchführung von sogenannten
Schilddrüsenhormon- Bindungstesten.
DER NUKLEARMEDIZINER 2, 17 (1979)

HOENIG, M., FERGUSON, D.C.:
Assessment of thyroid functional reserve in the cat
by the thyrotropin-stimulating test.
Am. J. Vet. Res., Vol. 44, Nr. 7, 1229-1232, 1983

HOENIG, M., GOLDSCHMIDT, M. FERGUSON, D.C.:
Toxic nodular goitre in the cat.
J. Small Anim. Pract. (1982) 23, 1-12

HOLZWORTH, J., THERAN, P., CARPENTER, J.L.:
Hyperthyroidism in the Cat: Ten Cases.
J. Am. Vet. Med. Ass. (1980) 176, 345

ITHAKISSIOS, D.S. et al.:
Immune and nonimmune T4 RIA's utilizing Albumine
Magnetic Microparticles.
Clinica Chimica Acta, 84, 69 (1978)

KÜBBERLING, J.:
Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen in der
internistischen Praxis.
Internist 24, 439, 1983

KRAFT, W., DÜRR, U.M.:
Katzenkrankheiten.
Schaper Verlag, Hannover 1978

KRAFT, W., DÜRR, U.M.:
Kompendium der klin. Laboratoriumsdiagnostik bei
Hund, Katze, Pferd.
2. Aufl., Schaper Verlag, Hannover 1982

KRAFT, W.:
Enzymimmunologische Schilddrüsentests beim Hund.
Kleintierpraxis 25, 217 (1980)

KRAFT, W.:
Schilddrüsenfunktionsstörungen beim Hund.
Habil. Schrift. Giessen 1976

LARSSON, M., LUMSDEN, J.:
Evaluation of an ELISA for Determination of Plasma
Thyroxine in Dogs.
Zbl. Vet. Med. A. 27, 9-15 (1980)

LEIRER, R., DESCHNER, F.:
Pathophysiologische Untersuchungen zur
Schilddrüsenfunktion des Kalbes.
Arch. exp. Vet. Med. 37, p. 259-272 (1983)

LING, G.V., LOWENSTINE, L., KANEKO, J.J.:
Serum thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3)
uptake values in normal adult cats.
Am. J. Vet. Res. 35, 1247-1249 (1974)

MARTIN, S.L., CAPEN, C.C.:
The Endocrine System. In:
Feline Medicine 1st Ed. Am. Vet. Publications
INC, Santa Barbara (1983)

MEIER, H., CLARK, S.T.:
Klinisch pathologische Aspekte der
Schilddrüsenerkrankungen bei Hunden und Katzen,
Teil II Klin. Störungen.
Zbl. Vet. Med. 5, 120-128 (1958)

MULLER, G.H., KIRK, R.W., SCOTT, D.W.:
Small Animal Dermatology, 3rd Edition.
W.B. Saunders Comp., Philadelphia 1983

MÜLLER-BECKMANN, B.:
Enzymimmunologische Untersuchungen zur Elimination
des Beta-Methyldigoxin bei Katzen.
Vet. Med. Diss., Giessen 1981

NESBITT, G.H.:
Endocrine Diseases. In: Canine and Feline Dermato-
logy.
Lea & Febinger, Philadelphia 1983

OELLERICH, M., HAINDL, H., HAECKEL, R.:
Die Bestimmung von Digoxin im Serum mit Enzym-
immunotests.
Der Internist 19, 188-190 (1978)

OELLERICH, M., HAINDL, H., HAECKEL, R.:
Evaluation of ELISA for Determination of T4 and
TBI.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. Vol 17, 483 (1979)

PETERSON, M.E., KEENE, B., FERGUSON, D.C.:
Electrocardiographic findings in 45 cats with
hyperthyroidism.
J. Am. Vet. Ass., Vol. 180, p. 934 (1982)

PETERSON, M.E., KINTZER, P. et al.:
Feline hyperthyreoidism : Pretreatment clinical and
laboratory evaluation of 131 cases.
J. Am. Vet. Ass., Vol. 183, p. 103 (1983)

PFANNENSTIEL, P.:
Synthese und Wirkungsweise der Schilddrüsenhormone.
Diagnostica Biolog. Nr. 29, 1, 1984

PFANNENSTIEL, P.:
Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen.
Byk-Mallinckrodt 1974

REIMERS, T.J. et al.:
Validation of RIA for Triiodothyronin, Thyroxin and
Hydrocortison (Cortisol) in Canine, Feline and
Equine Sera.
Am. J. Vet. Res. (1981) Vol. 42, N. 11, 2016

SCHERZINGER, E., GUZY, J.K., LÖRCHER, K.:
Schilddrüsenhormonkonz. im Blut und Thyroxinbindung
an Serumproteine bei verschiedenen Spezies.
Zbl. Vet. Med. A. 19, 585-593 (1972)

SOUSA, C.A., IHRKE, P.J.:
Hormonal and Metabolic Skin Diseases in Cats.
Feline Medicine 1st Ed. Am. Vet. Publ. INC,
Santa Barbara 1983

SPIESS, J. (BOEHRINGER MANNHEIM):
Persönliche Mitteilung 1981

THODAY, K.L., SETH, J., ELTON, R.A.:
RIA of serum total T4 and T3 in healthy cats: Assay
methodology and effects of age, sex, breed,
heredity and environment.
J. Small Anim. Pract. 25, 457-472 (1984)

WENZEL, K.W.:
Einfluß von pharmakologischen Substanzen auf die
In-vitro-Tests der Schilddrüsenfunktionsdia-
gnostik.
Therapiewoche 30, 6348 (1980)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Wilfried Kraft für das Thema dieser Arbeit, für seine Unterstützung und für den Arbeitsplatz an der Klinik.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern der 1. Medizinischen Tierklinik, die mir bei der Durchführung der praktischen Tätigkeiten behilflich waren.

Herrn Professor Dr. Osterkorn vom Institut für Tierzucht verdanke ich die statistische Auswertung.

Herrn Professor Dr. Horn und seinen Mitarbeitern vom Labor der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München schulde ich Dank für die Untersuchung von Proben mittels RIA-Technik.

LEBENS LAUF

Ich, Michael Lang, wurde am 16. Juli 1940 in Leipa, Sudetenland, als Sohn des Dipl. Kfm. Franz Lang und seiner Frau Herma, geb. Kriwanek, geboren.

Nach Besuch der Volksschule in Wolfegg und des Humanistischen Gymnasiums in Ravensburg erhielt ich 1960 die Hochschulreife.

Von 1960 bis 1965 studierte ich in München und Zürich Tiermedizin. Das tierärztliche Staatsexamen legte ich 1965 an der Universität München ab; Approbation im Dezember 1965.

In den Jahren 1966 - 1967 arbeitete ich als Assistent in der Praxis, 1968 als wissenschaftlicher Assistent am Vet. physiolog. Institut der Universität Zürich.

Von 1969 - 1976 war ich Mitarbeiter bei der Firma Hoffmann LaRoche AG, Basel Schweiz; Pharma-Sparte, Abt. Product Development und Marketing.

Von 1977 - 1980 arbeitete ich bei der Firma Merck Sharp & Dohme in Rahway USA und in Zürich, Schweiz in der Abt. Pharma.

Seit 1981 bin ich freier Mitarbeiter in einer tierärztlichen Praxis, seit Anfang 1982 vorrangig Doktorand an der 1. Med. Tierklinik der Universität München.

